

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

PET/MRT als Methode zur Beurteilung des Therapieeffekts der
Hyperthermie mit thermosensiblen, Doxorubicin-beladenen
Liposomen beim feline Fibrosarkom

von Nina Kreutzmann
aus Waidhofen an der Thaya
München 2016

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Univ.-Prof. Dr. Johannes Hirschberger

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.- Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. Johannes Hirschberger

Korreferent/en: Univ.- Prof. Dr. Hermann Ammer

Tag der Promotion: 16.Juli 2016

Meinem Mann Martin & meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	4
1.	Feline Injektionsstellen-assoziierte Sarkome.....	4
1.1.	Ätiologie.....	4
1.2.	Pathologie.....	5
1.3.	Epidemiologie	6
1.4.	Biologisches Verhalten	6
1.5.	Therapie.....	7
1.5.1.	Chirurgische Therapie	7
1.5.2.	Strahlentherapie.....	8
1.5.3.	Chemotherapie	8
1.6.	Prognose	9
2.	Positronenmissionstomographie	10
2.1.	Physikalische Grundlagen	10
2.2.	Kombination der Positronenmissionstomographie mit anatomischen Bildgebungsverfahren	11
2.3.	Einsatzgebiete der Positronenmissionstomographie in der	
	Humanmedizin	12
2.3.1.	Staging.....	12
2.3.2.	Evaluierung des Ansprechens auf Therapie	13
2.4.	Einsatz der kombinierten Positronenmissionstomographie/ Magnetresonanztomographie in der Humanmedizin	14
2.4.1.	Einsatz der kombinierten Positronenmissionstomographie/ Magnetresonanztomographie bei humanen Weichteilsarkomen.....	15
2.5.	Radiopharmaka.....	16
2.5.1.	¹⁸ F-Fluordesoxyglukose	16
2.5.2.	3'-Desoxy-3'-Fluorothymidin	17
2.5.3.	Hypoxiemarker.....	18
2.5.3.1.	¹⁸ F-Fluoromisonidazol	18
2.5.3.2.	Kupfer-diacetyl-bis(N ⁴ -methylthiosemicarbazon)	19
2.6.	Bildinterpretation	19
2.7.	Positronenmissionstomographie in der Veterinärmedizin.....	20

2.7.1.	Physiologische Tracerverteilung in gesunden Hunden und Katzen	20
2.7.2.	Positronenmissionstomographie und Positronenemissions- tomographie/Computertomographie als Diagnostik- und Stagingmethode in der Veterinär-onkologie	22
2.7.3.	Positronenmissionstomographie zur Hypoxiedarstellung.....	23
2.7.4.	Positronenmissionstomographie zur Therapiekontrolle.....	24
2.7.5.	Positronenmissionstomographie zur Strahlentherapieplanung	25
2.7.6.	Vergleich von unterschiedlichen Tracern in der Veterinärmedizin.....	25
2.7.7.	Fallberichte Positronenmissionstomographie/Computertomographie.....	26
2.7.8.	Positronenmissionstomographie/Magnetresonanztomographie.....	28
3.	Hyperthermie	28
3.1.	Lokale Hyperthermie in Kombination mit thermosensitiven Liposomen .	30
III.	MATERIAL UND METHODEN.....	31
1.	Versuchshypothese.....	31
2.	Patienten	31
2.1.	Therapie mit regionaler Hyperthermie der Tumorregion und intravenöser Verabreichung von thermosensiblen mit Doxorubicin-beladenen Liposomen	31
2.2.	Einschlusskriterien.....	32
2.3.	Ausschlusskriterien	32
3.	Positronenmissionstomographie/ Magnetresonanztomographie- Untersuchungen	32
3.1.	Allgemeinanästhesie	32
3.2.	Positronenemissions/Magnetresonanztomographie.....	33
4.	Auswertung der Scans.....	34
4.1.	Evaluierung des Traceruptakes	34
4.2.	Evaluierung der Tumorgröße	35
4.3.	Evaluierung des Therapieansprechens.....	36
IV.	ERGEBNISSE.....	38
1.	Patienten	38
1.1.	Signalement	38
1.2.	Tumoren.....	38

2.	Positronenemissionstomographie/ Magnetresonanztomographie-	
	Untersuchungen.....	39
2.1.	Traceruptake.....	39
2.2.	Tumorvolumina.....	41
2.3.	Therapieansprechen.....	43
2.3.1.	Anatomisches Ansprechen.....	43
2.3.2.	Metabolisches Ansprechen.....	44
2.3.3.	Vergleich von anatomischem und metabolischem Ansprechen.....	45
2.3.4.	Therapieverlauf der einzelnen Patienten.....	46
V.	DISKUSSION	51
1.	Durchführbarkeit, Vor- und Nachteile	51
2.	Traceruptake	54
3.	Tumorvolumina.....	55
4.	Therapieansprechen.....	56
5.	Limitationen der Studie.....	60
6.	Fazit	62
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	63
VII.	SUMMARY.....	65
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	67
IX.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	98
X.	TABELLENVERZEICHNIS.....	99
XI.	DANKSAGUNG	100

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASA	American Society of Anesthesiologists
Bq	Becquerel
cGy	Centigray
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
¹¹ C-Met	[Methyl-11C]-L-Methionin
CR	complete remission
CT	Computertomographie
Cu-ATSM	Kupfer-diacetyl-bis(N ⁴ -methylthiosemicarbazon)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DW-MRT	diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EKH	Europäisch Kurzhaar
FDG	¹⁸ F-Fluordesoxyglukose
FISS	Feline Injektionsstellen-assoziierte Sarkome
FLT	3'-Desoxy-3'-Fluorothymidin
FMISO	¹⁸ F-Fluoromisoniadzol
keV	Kiloelektronenvolt
MBq	Megabecquerel
MRT	Magnetresonanztomographie
ns	Nanosekunde
PD	progressive disease

PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
PET/MRT	Positronenemissionstomographie/Magnetresonanztomographie
PERCIST	Positron Emission Response Criteria in Solid Tumors
PR	partial remission
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROI	region of interest
SD	stable disease
SUV	standardized uptake value
TK1	Thymidinkinase 1
VOI	volume of interest

I. EINLEITUNG

Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches Bildgebungsverfahren, bei dem metabolische Vorgänge durch die Verteilung eines radioaktiven Tracers im Körper dargestellt werden können (PHELPS, 2000). Sie spielt in der humanmedizinischen Onkologie eine große Rolle bei der Diagnose und dem Staging von Tumorerkrankungen, sowie bei der Erstellung von Bestrahlungsplänen und dem Monitoring des Therapieansprechens auf eine Strahlen- oder Chemotherapie (GALLAMINI et al., 2014). Für die PET stehen eine ganze Reihe unterschiedlicher Radiopharmaka zur Verfügung (MANKOFF et al., 2007), bei onkologischen Fragestellungen wird am häufigsten ^{18}F -Fluorodesoxyglukose (FDG), ein radioaktives Glukoseanalogon, eingesetzt (LAWRENCE et al., 2010). Dieses wird nach intravenöser Injektion wie herkömmliche Glukose von den Körperzellen aufgenommen (BACHELARD, 1971) und zu 2-Deoxyglukose-6-Phosphat phosphoryliert (SOLS & CRANE, 1954). Im Gegensatz zu Glukose kann FDG aber nicht weiter verstoffwechselt werden und reichert sich in den Zellen an (SOLS & CRANE, 1954). Somit können Zellen, wie z.B. Tumorzellen, die einen erhöhten Glukoseverbrauch haben, dargestellt werden. Da die Ortsauflösung der PET begrenzt ist und um die Lokalisation von Traceranreicherungen zu erleichtern, wird die PET seit einigen Jahren mit einer anatomischen Bildgebungsmodalität kombiniert (TOWNSEND, 2008). Während die kombinierte Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) in der Humanmedizin bereits Eingang in die Routinediagnostik gefunden hat, ist die kombinierte Positronenemissionstomographie/Magnetresonanztomographie (PET/MRT) eine neue Methode. Sie vereint die Vorteile beider Verfahren in einer Untersuchung und bietet so neben einer anatomischen Bildgebung mit hervorragendem Weichteilkontrast auch Aussagen über den Tumormetabolismus (LEBLANC & DANIEL, 2007). Mit dieser Methode ist eine optimale anatomische Lokalisation der Radiopharmakonverteilung möglich. Ein weiterer Vorteil der PET/MRT ist der simultane Einsatz funktioneller Bildgebung mittels Perfusions-, Diffusions- und funktioneller Magnetresonanztomographie (MRT) (ANTOCH & BOCKISCH, 2009). Bislang stehen in Deutschland nur einzelne PET/MRT-Geräte zur Verfügung. Der weltweit erste klinische voll integrierte Ganzkörper-PET/MRT-

Scanner befindet sich in der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Dieses Gerät wurde für die Durchführung der hier vorliegenden Studie zur Verfügung gestellt.

Das feline Fibrosarkom ist der dritthäufigste Hauttumor der Katze (VAIL & WITHROW, 2007). Eine Sonderform stellt das feline Injektionsstellen-assoziierte Sarkom (FISS) dar, welches durch die Injektion von Impfstoffen oder Medikamenten ausgelöst werden kann (KASS et al., 2003). Durch ihr lokal stark invasives und aggressives Wachstum und ihre hohe Rezidivrate stellt sich die Therapie dieser Tumoren als schwierig dar. Die wichtigste Therapiekomponente ist die radikale chirurgische Entfernung des Fibrosarkoms im Anschluss an eine Computertomographie (CT) oder MRT zur Evaluierung der Ausbreitung des Tumors (LADLOW, 2013). Ohne bildgebende Verfahren wird das Ausmaß des Tumors häufig unterschätzt (LADLOW, 2013), was die Bildung von Rezidiven begünstigt. Eine adjuvante Strahlentherapie kann die rezidivfreie Zeit verlängern (COHEN et al., 2001). Durch das vielfach schnelle Wachstum des Tumors bei meist gutem Allgemeinbefinden der Katze kann es vorkommen, dass die Tiere erst in einem sehr weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium dem Tierarzt vorgestellt werden. In solchen Fällen ist eine chirurgische Entfernung häufig nicht mehr möglich, weshalb andere Therapieoptionen erforscht wurden. In einer Dosisfindungsstudie untersucht ZIMMERMANN (2014) den neoadjuvanten Einsatz einer regionalen Hyperthermie mit thermosensiblen, Doxorubicin-beladenen Liposomen bei inoperablen feline Fibrosarkomen. Diese Therapie stellt sich als eine unkomplizierte und gut durchführbare Therapieoption dar, bei welcher bereits bei einer Doxorubicindosis von 0,2 mg/kg ein Tumorsprechen zu sehen ist (ZIMMERMANN, 2014). Das Therapieansprechen wurde dabei durch manuelle Tumormessungen mittels einer elektrischen Schieblehre ermittelt (ZIMMERMANN, 2014). Durch eine manuelle Messung ist aber eine präzise Messung der in die Tiefe ziehenden Tumoranteile kaum möglich. Außerdem eignet sich die Evaluierung der Tumorgröße nur begrenzt zur Beurteilung des Therapieeffekts bei Sarkomen, da auch zystische Veränderungen, intratumorale Blutungen und Nekrosen, welche zu einer Vergrößerung des Tumorumfanges führen können, Anzeichen einer Remission sein können (BAUR et al., 2003; GRABELLUS et al., 2012). Bei humanen Weichteilsarkomen stellt die FDG-PET eine geeignete Methode zur Evaluierung des Therapieansprechens dar (EVILEVITCH et al., 2008; BENZ et al., 2009). Ziel der vorliegenden Studie war

es, den Einsatz der kombinierten FDG-PET/MRT zur Beurteilung des Therapieeffekts einer Hyperthermie mit thermosensiblen, Doxorubicin-beladenen Liposomen am Beispiel des feline Fibrosarkoms zu evaluieren. Auf Grund der vielversprechenden Ergebnisse von ZIMMERMANN (2014) wurde von TROEDSON (2015) eine Folgestudie mit höheren Dosisstufen durchgeführt. Bei einem Teil der Katzen, die an dieser Folgestudie teilnahmen, wurden daher FDG-PET/MRT-Untersuchungen vor Beginn der Therapie, nach zwei oder drei Therapiesitzungen und nach Ende der Therapie durchgeführt.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Feline Injektionsstellen-assoziierte Sarkome

1.1. Ätiologie

HENDRICK et al. (1992) vermuten erstmals einen Zusammenhang zwischen Impfungen und der Entwicklung von feline Fibrosarkomen. In einer retrospektiven Auswertung von Biopsien fällt auf, dass es seit dem Jahr 1987 sowohl zu einem Anstieg von subkutanen inflammatorischen Reaktionen an Injektionsstellen, als auch von feline Fibrosarkomen kommt (HENDRICK et al., 1992). Von 1987 bis 1991 nimmt die Zahl der Fibrosarkome um 61 % zu (HENDRICK et al., 1992). Dabei erhöht sich vor allem die Zahl der Tumoren an Injektionsstellen (Hinterbeine, dorsal im Nacken, interskapulär, dorsaler Lumbalbereich, seitliche Thoraxwand, Flanke), die Zahl der Fibrosarkome an anderen Lokalisationen bleibt unverändert (HENDRICK et al., 1992). Dies deckt sich zeitlich mit der Einführung einer gesetzlich vorgeschriebenen Tollwutimpfpflicht für Katzen (HENDRICK et al., 1992).

Bei der histologischen Untersuchung von 198 feline Fibrosarkomen fällt auf, dass 51 % der Neoplasien von Lymphozyten und Makrophagen umgeben und teilweise infiltriert sind (HENDRICK et al., 1992). In 41 % dieser Fälle enthalten die Makrophagen grau-braune Granula oder kristallines Fremdmaterial (HENDRICK et al., 1992). Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung dreier Sarkome lässt sich das kristalline Fremdmaterial als Aluminium und Sauerstoff identifizieren (HENDRICK et al., 1992). Laut HENDRICK et al. (1992) löst das als Adjuvans bei Impfungen verwendete Aluminium entzündliche Reaktionen aus, welche in einigen Fällen letztlich zur Entstehung von Fibrosarkomen führen. Mittlerweile ist bekannt, dass nicht nur Vakzinen, sondern auch eine Vielzahl anderer subkutan injizierter Medikamente zur Entstehung von feline Injektionsstellen-assoziierten Sarkomen führen können (KASS et al., 2003; MARTANO et al., 2012). So werden unter anderem die Injektion von Methylprednisolon (KASS et al., 2003; SRIVASTAV et al., 2012), Dexamethason, Triamcinolon (SRIVASTAV et al., 2012), langwirksamen Penicillinen (KASS et al., 2003), Meloxicam (MUNDAY et al., 2011) und Cisplatin (MARTANO et al., 2012) mit der Entwicklung von FISS in

Zusammenhang gebracht. Des Weiteren sind Fälle beschrieben, in denen Überreste von nicht-resorbierbarem Nahtmaterial (BURACCO et al., 2002), die Implantation eines Mikrochips (DALY et al., 2008; CARMINATO et al., 2011) und eines subkutanen Portsystems (MCLELAND et al., 2013) als Ursache für die Entstehung eines Sarkoms vermutet werden. Heutzutage wird angenommen, dass es durch eine chronische Entzündung oder eine verzögerte Wundheilung zu einer Proliferation von Fibroblasten und Myofibroblasten kommt, welche in einigen Fällen neoplastisch entarten (HENDRICK, 1998). Diese Hypothese wird durch die Tatsache untermauert, dass bei einigen Sarkomen fließende Übergänge zwischen Inflammation und Neoplasie vorgefunden werden (HENDRICK et al., 1992). Ob die Verwendung von mit Adjuvantien versehenen Impfstoffen ein größeres Risiko zur Tumorgenese birgt, wird kontrovers diskutiert (KASS et al., 2003; SRIVASTAV et al., 2012). Die Verabreichung von mehreren Vakzinen an derselben Lokalisation (KASS et al., 1993) und die Verwendung von auf unter Raumtemperatur gekühlten Impfstoffen scheinen das Risiko der Sarkomentstehung zu erhöhen (KASS et al., 2003). Das Zeitintervall zwischen dem auslösenden Ereignis und der Entwicklung eines FISS variiert zwischen zwei Monaten und zehn Jahren (MCENTEE & PAGE, 2001). Neben den FISS kommen bei der Katze seltener auch Fibrosarkome unbekannter Ätiologie (BROWN et al., 1978; DODDY et al., 1996), intraokuläre Fibrosarkome als Spätfolge eines okulären Traumas oder einer schweren Entzündung (DUBIELZIG, 1984; DUBIELZIG et al., 1990; JELINEK, 2003) und mit dem Feline Sarkomvirus assoziierte multiple Sarkome vor (SNYDER & THEILEN, 1969; GARDNER et al., 1970; HARASEN, 1984).

1.2. Pathologie

Bei der Mehrzahl der FISS handelt es sich um Fibrosarkome (DODDY et al., 1996; HERSHEY et al., 2000; COUTO et al., 2002; KASS et al., 2003), selten kommen auch andere mesenchymale Neoplasien wie maligne fibröse Histiozytome, Osteosarkome, Myofibrosarkome, Leiomyosarkome, Chondrosarkome und undifferenzierte Sarkome vor (DODDY et al., 1996; KASS et al., 2003). Häufig findet man in FISS mehrkernige Riesenzellen (DODDY et al., 1996; COUTO et al., 2002), wobei deren Auftreten positiv mit dem Tumorgrad zu korrelieren scheint (COUTO et al., 2002). COUTO et al. (2002)

untersuchen 44 primäre Fibrosarkome und 16 Rezidive histologisch und teilen diese anhand eines Gratings, welches Zelldifferenzierung, Vorhandensein und Ausmaß von Nekrose und die Mitoserate berücksichtigt, in Grad I bis III ein. 75 % der Grad III Sarkome und 61,9 % der Grad II Sarkome beinhalten mehrkernige Riesenzellen, während diese in keinem der Grad I Tumoren zu finden sind (COUTO et al., 2002). FISS scheinen biologisch aggressiver zu sein als andere Sarkome, sie weisen häufiger nekrotische Areale, Zellpleomorphismus und die Infiltration mit Entzündungszellen auf (DODDY et al., 1996).

In zentralen Arealen der Neoplasien kommen häufig flüssigkeitsgefüllte Hohlräume vor (DODDY et al., 1996; COUTO et al., 2002), die von einem Rand aus nekrotischem Gewebe umgeben sind (COUTO et al., 2002). Die tumorale Gefäßdichte ist in der Peripherie signifikant höher als in den zentralen Bereichen, die Zellteilungsrate ist in beiden Arealen jedoch gleich hoch (COUTO et al., 2002). COUTO et al. (2002) schließen daraus, dass es dadurch zu einer Unterversorgung der Zellen in den zentralen Bereichen kommt, was zur Nekrose führt.

1.3. Epidemiologie

Es ist keine Geschlechtsprädisposition für die Entwicklung eines FISS bekannt (KASS et al., 1993). KASS et al. (1993) beschreiben eine bimodale Altersverteilung mit Peaks bei sechs bis sieben und zehn bis elf Jahren. Feline Injektionsstellen-assoziierte Sarkome sind relativ selten auftretende Tumoren, die Inzidenz variiert zwischen 0,63 bis 3,6/10000 Katzen (KASS et al., 1993; COYNE et al., 1997; GOBAR & KASS, 2002) bzw. zwischen 0,32/10000 und 1/5000 geimpften Katzen (GOBAR & KASS, 2002; DEAN et al., 2013).

1.4. Biologisches Verhalten

Feline Injektionsstellen-assoziierte Sarkome metastasieren selten, die Metastasierungsrate beträgt ca. 10–22 % (HERSHEY et al., 2000; MARTANO et al., 2005; PHELPS et al., 2011). Am häufigsten sind Fernmetastasen in der Lunge beschrieben (RUDMANN et al., 1996; BRISCOE et al., 1998; HERSHEY et al., 2000), aber auch eine Metastasierung in die regionären Lymphknoten und die Haut kann vorkommen (CRONIN et al., 1998; HERSHEY et al., 2000). Diese

Tumoren tendieren dazu häufig lokal zu rezidivieren, trotz Kombinationstherapien aus chirurgischer Entfernung, Strahlentherapie und Chemotherapie werden Rezidivraten von 28-45 % beschrieben (CRONIN et al., 1998; BREGAZZI et al., 2001; COHEN et al., 2001; POIRIER et al., 2002). Je häufiger ein wiederholter chirurgischer Eingriff notwendig wird, umso kürzer wird die rezidivfreie Zeit (HERSHEY et al., 2000).

1.5. Therapie

Die Leitlinien der Vaccine-associated feline sarcoma task force empfehlen eine aggressive Therapie von Umfangsvermehrungen an Injektionsstellen, die drei Monate post Injektion noch vorhanden sind, größer als zwei Zentimeter im Durchmesser sind oder vier Wochen nach Injektion an Größe zunehmen (MORRISON et al., 2001).

1.5.1. Chirurgische Therapie

Aufgrund des invasiven Wachstums der Fibrosarkome wird eine radikale chirurgische Entfernung des Tumors mit Rändern von fünf Zentimetern und zwei Faszien-schichten in die Tiefe empfohlen (HERSHEY et al., 2000; PHELPS et al., 2011). Bei Tumoren, die an den Gliedmaßen lokalisiert sind, ist die Amputation die Therapie der Wahl (DAVIDSON et al., 1997; HERSHEY et al., 2000). Vor einer chirurgischen Entfernung des Tumors sollte eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie durchgeführt werden, um das Ausmaß der Neoplasie und die Invasion von Faszien, Knochen und Muskeln abzuklären (TRAVETTI et al., 2013). Fibrosarkome haben häufig multiple Ausläufer, die zwischen die Muskeln ziehen, welche mittels einer CT dargestellt werden können (TRAVETTI et al., 2013). Nach Kontrastmittelgabe zeigen feline Fibrosarkome eine Anreicherung (TRAVETTI et al., 2013). HERSHEY et al. (2000) vergleichen die Überlebenszeiten und die rezidivfreie Zeit bei Katzen, deren Tumoren entweder marginal bzw. weit oder radikal entfernt werden. Das mediane rezidivfreie Intervall der Katzen mit marginaler oder weiter Exzision beträgt 79 Tage und unterscheidet sich signifikant von dem jener Tiere, die mit einer radikalen Entfernung therapiert werden (325 Tage) (HERSHEY et al., 2000). Außerdem gibt es einen signifikanten Unterschied in der rezidivfreien Zeit zwischen Tieren,

die an einer Überweisungsklinik (274 Tage) und Tieren, die vom überweisenden Tierarzt (66 Tage) operiert werden, was sich dadurch erklären lässt, dass in den Überweisungskliniken weniger oft marginale Exzisionen durchgeführt werden (HERSHEY et al., 2000). In einer Studie mit 91 Katzen, die allein mit radikaler chirurgischer Entfernung therapiert werden, beträgt die lokale Rezidivrate 14 % (PHELPS et al., 2011).

1.5.2. Strahlentherapie

Strahlentherapie kann zur Behandlung von FISS sowohl prä- als auch postoperativ eingesetzt werden (CRONIN et al., 1998; COHEN et al., 2001; ECKSTEIN et al., 2009; MAYER et al., 2009). CRONIN et al. (1998) beschreiben eine mediane Überlebenszeit von 600 Tagen, sowie ein medianes krankheitsfreies Intervall von 398 Tagen mittels neoadjuvanter Strahlentherapie. In einer retrospektiven Studie, in der 24 Katzen mit einem präoperativen Strahlentherapieprotokoll behandelt werden, liegt die mediane Überlebenszeit bei 310 Tagen (MAYER et al., 2009). COHEN et al. (2001) empfehlen eine adjuvante Bestrahlungstherapie, welche so schnell wie möglich nach der Operation begonnen werden sollte. In einer retrospektiven Studie mit 76 Katzen, die eine postoperative Strahlentherapie mit 13 Fraktionen (400 cGy) erhalten, beträgt die mediane Überlebenszeit 730 Tage, das krankheitsfreie Intervall 405 Tage (COHEN et al., 2001). MAYER et al. (2009) beschreiben eine vergleichbare Überlebenszeit (705 Tage) in einer retrospektiven Studie. ECKSTEIN et al. (2009) vergleichen in einer retrospektiven Studie mit insgesamt 73 Katzen ein kuratives mit einem fraktionierten Bestrahlungsprotokoll, welches vor allem für Katzen mit nicht vollständig entfernten Tumoren empfohlen wird. Dabei beträgt die mediane Überlebenszeit 43 bzw. 24 Monate, das rezidivfreie Intervall 37 bzw. 10 Monate (ECKSTEIN et al., 2009).

1.5.3. Chemotherapie

Der Nutzen einer postoperativen Chemotherapie zur Behandlung von FISS wird kontrovers diskutiert (BREGAZZI et al., 2001; COHEN et al., 2001; POIRIER et al., 2002; MARTANO et al., 2005). In einer Studie mit 69 Katzen mit FISS erhält Gruppe A insgesamt vier Zyklen Doxorubicin vor und nach einer radikalen

chirurgischen Entfernung des Tumors, während Gruppe B keine adjuvante Chemotherapie bekommt (MARTANO et al., 2005). Es gibt keinen signifikanten Unterschied in Überlebenszeit, rezidivfreiem Intervall oder dem Auftreten von Metastasen (MARTANO et al., 2005). Auch BREGAZZI et al. (2001) können in einer Studie mit 25 Katzen mit FISS keinen positiven Effekt von Doxorubicin nachweisen. Achtzehn Katzen erhalten zusätzlich zu einer chirurgischen Entfernung des Tumors und einer Strahlentherapie fünf Dosen an Doxorubicin im Abstand von drei Wochen, wobei es keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich medianer Überlebenszeit und rezidivfreiem Intervall zwischen den beiden Therapiegruppen gibt (BREGAZZI et al., 2001). In einer Multicenterstudie erhalten 75 Katzen mit FISS postoperativ fünf Dosen Doxorubicin bzw. liposomal verpacktes Doxorubicin im Abstand von je drei Wochen (POIRIER et al., 2002). Das mediane krankheitsfreie Intervall beträgt 388 Tage und ist statistisch signifikant länger als das einer historischen Kontrollgruppe, die allein mit chirurgischer Exzision behandelt wird (POIRIER et al., 2002). In Hinsicht auf die Überlebenszeit gibt es keinen Unterschied zwischen Tieren, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, und der Kontrollgruppe (POIRIER et al., 2002).

Die Verwendung von Doxorubicin ist auch bei Katzen mit makroskopischen Tumoren beschrieben (BARBER et al., 2000; POIRIER et al., 2002). In einer retrospektiven Studie mit zwölf Katzen mit nicht-resezierbaren FISS, die Doxorubicin und Cyclophosphamid erhalten, kommt es bei 50 % zu einer Remission (17 % komplette Remission, 33 % partielle Remission) mit einer medianen Remissionszeit von 125 Tagen (BARBER et al., 2000). Ähnliche Ergebnisse publizieren POIRIER et al. (2002) in einer prospektiven Multicenterstudie. Bei 33 Katzen, die mit bis zu fünf Dosen Doxorubicin oder liposomal verpacktem Doxorubicin behandelt werden, zeigt sich bei 15 % eine komplette, bei 24 % eine partielle Remission (POIRIER et al., 2002). Die Zeit bis zur Tumorprogression beträgt median 84 Tage (POIRIER et al., 2002).

1.6. Prognose

Das Vorhandensein von mikroskopisch tumorfreien Rändern nach einer Exzision stellt einen positiv prognostischen Faktor dar (DAVIDSON et al., 1997; GIUDICE et al., 2010). In einer Studie mit 18 Katzen haben Tumoren, die mikroskopisch nicht im Gesunden entfernt werden, ein 10-fach höheres Risiko zu

rezidivieren, als solche, deren Ränder tumorfrei sind (GIUDICE et al., 2010). Die Prognose verschlechtert sich mit der steigenden Anzahl an chirurgischen Exzisionen (DAVIDSON et al., 1997; HERSHEY et al., 2000; COHEN et al., 2001). Einen weiteren negativ prognostischen Faktor stellt die Entwicklung von Metastasen dar (COHEN et al., 2001; ROMANELLI et al., 2008). Auch die Größe des Primärtumors zum Zeitpunkt der Therapie und das Zeitintervall zwischen chirurgischer Exzision und dem Beginn einer adjuvanten Strahlentherapie sind in einer Studie von prognostischer Bedeutung (COHEN et al., 2001).

2. Positronenemissionstomographie

Die Positronenemissionstomographie ist ein funktionelles Bildgebungsverfahren, mit dem sich biochemische Vorgänge darstellen lassen (PHELPS, 2000). Dabei wird ein radioaktiver Tracer intravenös injiziert, dessen Verteilung im Körper Rückschlüsse auf bestimmte Stoffwechselvorgänge ermöglicht (PHELPS, 2000).

2.1. Physikalische Grundlagen

Bei der PET werden Positronen emittierende Radionuklide zur Bildgebung genutzt (HAWKINS & PHELPS, 1988; MARTINEZ et al., 2008). Positronenstrahler besitzen einen Überschuss an Protonen im Kern (LAWRENCE et al., 2010). Um Stabilität zu erreichen, kommt es zur Umwandlung eines Protons in ein Neutron, wobei ein Positron und ein Neutrino entstehen (MARTINEZ et al., 2008). Das Positron verlässt den Kern und interagiert mit Elektronen des angrenzenden Gewebes (MARTINEZ et al., 2008). Dabei kommt es zur Annihilation mit einem Elektron, wobei zwei Photonen mit einer Energie von 511 keV entstehen, die mit einem Winkel von annähernd 180° in entgegengesetzte Richtungen ausgesandt werden (MARTINEZ et al., 2008). Diese Photonenpaare können von Koinzidenzdetektoren, bestehend aus Szintillationskristallen, die ringförmig um den zu untersuchenden Patienten angeordnet sind, aufgezeichnet werden (LAWRENCE et al., 2010). Nur wenn beide Photonen innerhalb einer bestimmten Zeit, der Koinzidenzauflösungszeit, die meist zwischen 4-12 ns liegt, detektiert werden, werden sie als Koinzidenz erkannt (MARTINEZ et al., 2008). Es treten neben den wahren Koinzidenzen, deren Photonen aus ein und derselben

Annihilation stammen, auch Streukoinzidenzen (scatter coincidences) und zufällige Koinzidenzen (random coincidences) auf, die die Bildqualität durch eine Vergrößerung des Hintergrundrauschens verschlechtern (MARTINEZ et al., 2008). Streukoinzidenzen entstehen, wenn ein Photon, verursacht durch den Compton Effekt, seine ursprüngliche Richtung verändert, während bei zufälligen Koinzidenzen zwei Photonen aus unterschiedlichen Annihilationen als Koinzidenz erkannt werden (MARTINEZ et al., 2008). Beim Auftreffen der Photonen auf den Szintillationskristall wird dieser angeregt und emittiert Szintillationslicht, welches von einem Photomultiplier gemessen wird (MARTINEZ et al., 2008). Für die PET sind Szintillationskristalle geeignet, die eine hohe Dichte, eine hohe Ordnungszahl, eine hohe Lichtausbeute und eine schnelle Lichtabklingzeit aufweisen (MARTINEZ et al., 2008). Am häufigsten werden dafür die Materialien Wismutgermanat und Kristalle seltener Erden wie Gadoliniumoxyorthosilikat, Luthetiumoxyorthosilikat und Luthetium-Yttriumoxyorthosilikat verwendet (LAWRENCE et al., 2010; HÄMISCH & EGGER, 2011). Die Szintillationskristalle sind bei konventionellen PET-Scannern meist zusammen mit den Photomultipliern zu einem Detektorblock zusammengefasst (MARTINEZ et al., 2008). Die Photomultiplier konvertieren das ausgesandte Licht der Kristalle in elektrische Impulse, welche anschließend digital weiterverarbeitet werden (HÄMISCH & EGGER, 2011). Anhand der detektierten Zerfallsereignisse kann so auf die räumliche Verteilung des Radionuklids im Körper geschlossen werden (LAWRENCE et al., 2010).

2.2. Kombination der Positronenemissionstomographie mit anatomischen Bildgebungsverfahren

Im Vergleich zu anderen Bildgebungsverfahren wie CT oder MRT ist die räumliche Auflösung der PET begrenzt (TOWNSEND, 2008). Kommerzielle PET-Scanner erreichen eine räumliche Auflösung von vier bis fünf Millimetern (STEINERT, 2008). Die Kombination von PET mit einer anatomischen Bildgebungsmodalität vereint die Vorteile beider Verfahren und bietet neben Informationen über Stoffwechselvorgänge eine optimale räumliche Auflösung (LEBLANC & DANIEL, 2007). Diese Kombination kann auf zwei Arten erreicht werden: durch die Fusion von Daten, die mit zwei unterschiedlichen Scannern erhoben werden (KANG et al., 2009) oder die simultane Aufnahme in einem

kombinierten PET/CT- (HANSEN et al., 2012a) bzw. PET/MRT-Scanner (DELSO et al., 2011). Seit der Einführung von kommerziell erhältlichen kombinierten PET/CT-Scannern im Jahr 2001 sind PET/CT-Untersuchungen Teil der Routinediagnostik in der humanen Onkologie (GALLAMINI et al., 2014). Die Kombination von PET mit einem anatomischen Bildgebungsverfahren bringt in vielen onkologischen Fragestellungen bessere Ergebnisse als mit einem dieser Verfahren alleine (WENG et al., 2000; ANTOCH et al., 2004; DIRISAMER et al., 2010a). In einer retrospektiven humanmedizinischen Studie wird bei 260 Patienten, die an unterschiedlichen Tumoren erkrankt sind, ein Staging mittels kombinierter PET/CT durchgeführt (ANTOCH et al., 2004). Die Ergebnisse der PET/CT werden mit denen der PET bzw. der CT allein verglichen (ANTOCH et al., 2004). Dabei zeigt sich, dass die kombinierte PET/CT den beiden einzelnen Bildgebungsmodalitäten signifikant überlegen ist (ANTOCH et al., 2004).

2.3. Einsatzgebiete der Positronenemissionstomographie in der Humanmedizin

Die PET-Bildgebung findet heutzutage Anwendung bei zahlreichen Fragestellungen auf den Gebieten der Onkologie (GALLAMINI et al., 2014), Kardiologie (BENGEL & SCHWAIGER, 2006) und Neurologie (TAI & PICCINI, 2006). In der Humanonkologie gehört sie mittlerweile zur Routinediagnostik bei einer Vielzahl von malignen Tumoren (WAHL et al., 2009; GALLAMINI et al., 2014).

2.3.1. Staging

Um die Ausbreitung eines malignen Tumors im Körper zu ermitteln, werden verschiedene diagnostische Maßnahmen durchgeführt, welche man als Staging bezeichnet. Die Ergebnisse des Stagings sind entscheidend für die weitere Therapie und Prognose. Der Einsatz von PET und PET/CT als Stagingmethode ist heutzutage in der Humanmedizin bei einer Vielzahl von malignen Tumoren weit verbreitet (LARDINOIS et al., 2003; ALLEN-AUERBACH et al., 2004; RIGACCI et al., 2007; ISHIKITA et al., 2010; GROHEUX et al., 2013). In mehreren Studien zeigt sich, dass die PET/CT den herkömmlichen Stagingmethoden in Spezifität und Sensitivität überlegen ist (WENG et al., 2000;

DIRISAMER et al., 2010b, 2010a). In einer retrospektiven Studie mit 16 Patienten mit Weichteilsarkomen und Osteosarkomen, die mittels PET/CT „gestagt“ werden, ergeben sich eine Sensitivität und Spezifität von 100 % (PIPERKOVA et al., 2009). Im Vergleich dazu betragen die Sensitivität und Spezifität der CT alleine 100 % und 91,6 %, die der PET alleine 97,2 % und 100 % (PIPERKOVA et al., 2009).

2.3.2. Evaluierung des Ansprechens auf Therapie

Die PET eignet sich auch zur Evaluierung des Therapieerfolges einer Chemotherapie (WAHL et al., 1993; DOOMS et al., 2008; KASPER et al., 2013). Im Gegensatz zu anatomischen Bildgebungsverfahren wie der CT oder der MRT, bei denen die Tumorgroße für die Evaluierung des Ansprechens herangezogen wird, nutzt man bei der PET die Darstellung zellulärer und biochemischer Veränderungen (EISENHAUER et al., 2009; WEBER, 2009). Durch zytotoxische Therapie kommt es im Tumor zu einer verminderten Zellproliferation, einem Absterben von Zellen und einer Abnahme an lebensfähigen Tumorzellen (MANKOFF et al., 2007). Diese Ereignisse treten zeitlich vor einer sichtbaren Verkleinerung der Tumormasse auf und können mittels molekularer Bildgebung dargestellt werden (MANKOFF et al., 2007). Ein vermehrter FDG-Uptake im Vergleich zum Baseline-Scan weist auf eine Progression der Erkrankung hin, während ein Abfall der Traceraufnahme mit einem Rückgang an lebensfähigen Tumorzellen verbunden ist (DOOMS et al., 2008). Auch bei neueren zytostatischen Krebsmedikamenten, die weniger zu einer Verkleinerung der Tumormasse als zu einer stabilen Erkrankung (stable disease, SD) führen, kann die PET genutzt werden um den Therapieerfolg zu überwachen (WAHL et al., 2009; KASPER et al., 2013).

Ein weiteres Einsatzgebiet der PET ist die Ermittlung des Ansprechens auf eine Strahlentherapie (NAKAJIMA et al., 2013; MATTONEN et al., 2014). Gerade bei Bestrahlungen im Bereich der Lunge kommt es durch die ionisierende Strahlung zur Entwicklung von Nebenwirkungen wie Pneumonitis und Fibrose (HUANG et al., 2012). Mittels CT ist es oft nicht möglich diese benignen Veränderungen von verbleibendem Tumorgewebe oder Rezidiven zu unterscheiden (HUANG et al., 2012; MATTONEN et al., 2014). In einer retrospektiven Studie wird bei 59 an nicht-kleinzelligem Lungenkrebs erkrankten

Patienten eine FDG-PET/CT im Anschluss an eine stereotaktische, ablativ Strahlentherapie durchgeführt. Anhand von Intensität und Form des FDG-Uptakes kann zwölf Monate nach Beendigung der Strahlentherapie ein Rezidiv mit einer hohen Spezifität und Sensitivität erkannt werden (NAKAJIMA et al., 2013).

Die PET kann auch eingesetzt werden, um eine Vorhersage über den Therapieerfolg zu treffen (KUMAR et al., 2009; ANDRADE et al., 2013; USMANIJ et al., 2013). Durch eine frühe Vorhersage, welche Patienten schlecht oder gar nicht auf eine Chemotherapie ansprechen werden, können unnötige Nebenwirkungen und Kosten durch eine ineffektive Therapie vermieden werden und ein Wechsel auf alternative Therapieoptionen erfolgen. Des Weiteren kann bei jenen Patienten, welche ein gutes Ansprechen auf die Therapie zeigen, die Therapie optimal angepasst werden (ANDRADE et al., 2013). In den meisten Fällen wird dabei ein Baseline Scan vor Beginn der Therapie und ein weiterer PET-Scan nach ein bis drei Zyklen Chemotherapie durchgeführt. Für die Prognose ist es nicht nur bedeutend, ob im Laufe der Therapie ein Ansprechen zu sehen ist, sondern auch wie rasch nach Therapiestart dies auftritt (KASAMON & WAHL, 2008).

2.4. Einsatz der kombinierten Positronenemissionstomographie/ Magnetresonanztomographie in der Humanmedizin

Die MRT bietet einige Vorteile gegenüber der CT (ANTOCH & BOCKISCH, 2009). Dazu zählen ein verbesserter Weichteilkontrast, keine Belastung durch ionisierende Strahlung und die Möglichkeit der funktionellen Bildgebung mittels Perfusions-, Diffusions- und funktioneller MRT (ANTOCH & BOCKISCH, 2009). Nachteilig sind die längere Bildaufnahmezeit, die höheren Kosten und die Unverträglichkeit mit bestimmten Metallimplantaten (ANTOCH & BOCKISCH, 2009). Die simultane Aufnahme von PET- und MRT-Bildern stellte sich anfangs auf Grund technischer Inkompatibilitäten beider Systeme schwierig dar (PICHLER et al., 2008). Photomultiplier, die gewöhnlicherweise in der PET verbaut werden, reagieren sehr empfindlich auf Magnetfelder. Sie eignen sich deshalb ebenso wie auf Grund ihrer Größe nicht für den direkten Einbau in die MRT-Gantry (PICHLER et al., 2008). An ihrer Stelle können avalanche photodiodes eingesetzt werden, die durch Magnetfelder nicht beeinflusst werden (GRAZIOSO et al., 2006). Durch ihre geringere Größe können sie direkt in die

Gantry eines MRTs eingebaut werden (GRAZIOSO et al., 2006; PICHLER et al., 2008). Diese Technik wird beim ersten vollständig integrierten Ganzkörper PET-MRT-System Biograph mMR von Siemens genutzt, welches im Jahr 2010 auf den Markt kam (DELSO et al., 2011). Ein weiterer Lösungsansatz ist die nacheinander erfolgende Aufnahme von PET- und MRT-Scans mit zwei Scannern, die sich ein rotierendes Patientenbett teilen (ZAIDI et al., 2011).

In einer Reihe von frühen Studien wird die Realisierbarkeit der PET/MRT bei onkologischen Fragestellungen bestätigt (BOSS et al., 2010; BOSS et al., 2011; DRZEZGA et al., 2012; PLATZEK et al., 2013). Die Ergebnisse der PET/MRT-Untersuchungen sind vergleichbar mit denen der PET/CT (BOSS et al., 2010; PACE et al., 2014). Potentielle Einsatzgebiete der PET/MRT in der Onkologie sind Diagnostik, Staging und Therapieevaluierung jener Tumoren, in denen der bessere Weichteilkontrast der MRT von Vorteil ist (ANTOCH & BOCKISCH, 2009). Dazu zählen unter anderem Gehirn-, Leber- und Knochentumoren, Weichteilsarkome und Kopf-und-Hals-Tumoren (BUCHBENDER et al., 2012b, 2012a). In einer prospektiven Studie vergleichen NAKAMOTO et al. (2009) die Sensitivität und Spezifität von MRT- und fusionierten PET/MRT-Untersuchungen bei Kopf-und-Hals-Tumoren. Dabei zeigt sich, dass die PET/MRT vor allem bei der Erkennung von Rezidiven von Vorteil ist. Im Vergleich zur MRT alleine (70 %) liegt die Sensitivität der fusionierten PET/MRT bei 90 % (NAKAMOTO et al., 2009). Durch die verringerte Strahlenexposition im Vergleich zur PET/CT (Verringerung um bis zu $\frac{3}{4}$ der PET/CT-Dosis) bietet die PET/MRT eine gute Alternative in der pädiatrischen Onkologie (SCHÄFER et al., 2014).

2.4.1. Einsatz der kombinierten Positronenemissionstomographie/Magnetresonanztomographie bei humanen Weichteilsarkomen

Bisher sind erst wenige Studien über den Einsatz der kombinierten PET/MRT bei humanen Weichteilsarkomen veröffentlicht. In zwei Fallberichten von Weichteilsarkomen an den Gliedmaßen zeigen LOFT et al. (2013), dass die PET/MRT eine bessere optische Abgrenzung des Tumors vom gesunden Gewebe ermöglicht als die MRT alleine. SCHULER et al. (2013) beschreiben drei Fallberichte, in denen die kombinierte PET/MRT Hilfestellung bei der Therapieplanung gibt. Auch PARTOVI et al. (2014) demonstrieren in zwei Fallberichten den Einsatz der PET/MRT bei zwei Patienten mit

Weichteilsarkomen. Bei einem Patienten mit einem Spindelzellsarkom der Kieferhöhle ist es durch den überlegenen Weichteilkontrast der MRT möglich eine retroperitoneale Metastase von einem Hämatom abzugrenzen (PARTOVI et al., 2014). SCHULER et al. (2015) beschreiben in einer retrospektiven Pilotstudie die Verwendung der PET/MRT zur Evaluierung des Therapieverlaufs bei humanen Sarkomen. Zwölf Patienten, von denen sieben eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, werden mittels PET/MRT initial zum Staging und zur Therapiebeurteilung untersucht. SCHULER et al. (2015) vergleichen die Ergebnisse der PET und MRT miteinander und finden in 66,6% (8/12) der Fälle eine Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der PET und der MRT, in 33,3 % (4/12) der Fälle differieren die Resultate. Drei dieser Fälle werden mittels MRT als stabile Erkrankung und mittels PET als partielle Remission (PR) klassifiziert, in einem Fall zeigt sich eine PR in der MRT und eine SD in der PET.

2.5. Radiopharmaka

Eine Vielzahl unterschiedlicher Radiopharmaka steht für die PET-Untersuchung zur Verfügung. Diese Tracer liefern Informationen über den Glukosemetabolismus, die DNA-Synthese, die Rezeptorexpression, Hypoxie und Apoptose von Tumoren (MANKOFF et al., 2007).

2.5.1. ¹⁸F-Fluordesoxyglukose

¹⁸F-Fluordesoxyglukose ist der in der Humanonkologie am weitesten verbreitete PET-Tracer (MICHAEL, 2008; LAWRENCE et al., 2010). Er wird im Jahr 1978 zur Erforschung des humanen lokalen Glukosemetabolismus entwickelt (IDO et al., 1977). Durch die Halbwertszeit von 109,8 Minuten ist es möglich, FDG in einer zentralen Einrichtung in einem Zyklotron herzustellen und an den jeweiligen Bedarfsort zu transportieren (ROHREN et al., 2004; MARTINEZ et al., 2008). Dabei sind Transportzeiten von maximal drei Stunden möglich (HÄMISCH & EGGER, 2011). 2-Desoxy-D-Glukose ist ein Glukoseanalogon, dessen Hydroxylgruppe am zweiten Kohlenstoffatom durch ein Wasserstoffatom ersetzt ist (SOKOLOFF et al., 1977). Es wird durch dieselben Mechanismen wie Glukose von den Zellen aufgenommen (BACHELARD, 1971) und dort durch das Enzym Hexokinase zu 2-Deoxyglukose-6-Phosphat phosphoryliert (SOLS & CRANE,

1954; TOWER, 1958). Als solches kann es nicht weiter verstoffwechselt werden und ist somit in der Zelle gefangen (SOLS & CRANE, 1954). Radioaktiv markiert eignet es sich daher zur Darstellung des Glukosemetabolismus (REIVICH et al., 1979). Nach intravenöser Injektion verteilt sich FDG gleichmäßig in den Organen, wird aber von dort mit Ausnahme von Geweben, die eine hohe Hexokinaseaktivität und/oder eine niedrige Glukose-6-Phosphataseaktivität haben, rasch wieder entfernt und unverändert über den Urin ausgeschieden (GALLAGHER et al., 1978). Glukose-6-Phosphatase, ein Enzym, welches Glukose-6-Phosphat dephosphoryliert, ist in Gehirn und Herzmuskel nur in geringen Mengen vorhanden, wodurch es zu einer FDG-Anreicherung in diesen Organen kommt (GALLAGHER et al., 1978). Leber, Nieren und Darm dagegen zeigen eine hohe Glukose-6-Phosphataseaktivität (GALLAGHER et al., 1978; COOK, 2007). Tumorzellen haben einen erhöhten Glukoseverbrauch, da sie ihren Energiebedarf im Gegensatz zu gesunden Zellen v.a. durch anaerobe Glykolyse decken, dies wird auch als „Warburg Effekt“ bezeichnet (GATENBY & GILLIES, 2004). Sie besitzen außerdem erhöhte Mengen an membranständigen Glukosetransporterproteinen (FLIER et al., 1987). Durch den erhöhten Glukoseverbrauch kommt es zu einer Traceranreicherung im Tumorgewebe. Abgesehen von Tumoren zeigen auch aktive Skelettmuskulatur und entzündetes Gewebe eine erhöhte FDG-Anreicherung (COOK et al., 1996; RANDALL et al., 2014).

2.5.2. 3'-Desoxy-3'-Fluorothymidin

3'-Desoxy-3'-Fluorothymidin (FLT) ist ein radioaktiver Proliferationsmarker (MANKOFF et al., 2007). Eines der Hauptmerkmale von Tumorzellen ist eine erhöhte Zellproliferation (HANAHAHAN & WEINBERG, 2000). Das Nukleosid Thymidin wird bei der DNA-Synthese in die DNA eingebaut (CLEAVER, 1967), radioaktiv markiertes Thymidin oder Thymidinanaloga eignen sich daher zur Darstellung der Zellproliferation (TOYOHARA et al., 2002). 3'-Desoxy-3'-Fluorothymidin gelangt durch passive Diffusion und Natrium-abhängige Transporter in die Zelle und wird dort durch das Enzym Thymidinkinase 1 (TK1) zu FLT-Monophosphat phosphoryliert, wodurch es nicht weiter verstoffwechselt werden kann (BEEN et al., 2004). FLT bewirkt einen Kettenabbruch und wird nur in kleinsten Mengen in die DNA eingebaut (BEEN et al., 2004). Die TK1-

Aktivität ist in malignen und stark proliferierenden Zellen höher als in ruhenden oder sich wenig teilenden Zellen (ELLIMS et al., 1981; SAKAMOTO et al., 1985; SEITZ et al., 2002). Aus diesem Grund reichert sich FLT bevorzugt in Tumorgewebe an (BEEN et al., 2004). Physiologisch zeigen das Knochenmark, die Leber und der Harntrakt eine erhöhte FLT-Aufnahme (BUCK et al., 2006; LAWRENCE et al., 2010). Das Gehirn nimmt nur eine geringe Menge an FLT auf (BUCK et al., 2006), wodurch sich dieser Marker im Gegensatz zu FDG, auch zur Darstellung von Gehirntumoren eignet (YAMAMOTO et al., 2012). Eine Anreicherung in Skelettmuskel und Myokard findet ebenfalls nicht statt (LAWRENCE et al., 2010). Der Einsatz von FLT-PET in der Humanonkologie ist bereits bei einer Vielzahl von Tumoren, unter anderem Lymphomen (BUCK et al., 2006; HERRMANN et al., 2011), Sarkomen (COBBEN et al., 2004; BUCK et al., 2008), Gehirntumoren (CHOI et al., 2005; YAMAMOTO et al., 2012) und Lungentumoren (BUCK et al., 2003; YANG et al., 2010) beschrieben.

2.5.3. Hypoxiemarker

Tumorhypoxie gilt als eine der Ursachen von Strahlenresistenz und schlechterem Ansprechen auf Chemotherapie (GRAY et al., 1953; TEICHER et al., 1990). Die nicht-invasive Darstellung hypoxischer Tumorareale ist deshalb von großer Bedeutung in der Onkologie (PADHANI et al., 2007).

2.5.3.1. ^{18}F -Fluoromisonidazol

^{18}F -Fluoromisonidazol (FMISO) gelangt durch passive Diffusion ins Zellinnere (LEE & SCOTT, 2007). Dort wird es durch ubiquitär vorkommende Nitroreduktasen zu seiner Radikalform reduziert (LEE & SCOTT, 2007). In normoxischen Zellen wird diese Form reoxygeniert und verlässt die Zelle wieder durch Diffusion (LEE & SCOTT, 2007). Unter Sauerstoffmangel kann diese Reoxygenierung jedoch nicht stattfinden, wodurch FMISO in der Zelle „gefangen“ wird (LEE & SCOTT, 2007). Da für die Reduktion funktionsfähige Nitroreduktasen notwendig sind, reichert sich FMISO nur in lebenden Zellen an (LEE & SCOTT, 2007). In nekrotischem Gewebe findet kein FMISO-Uptake statt (LEE & SCOTT, 2007). Über die Anwendung von FMISO als Hypoxiemarker wird in der Humanonkologie bei einer Reihe von Tumoren berichtet. Dazu zählen

unter anderem Kopf-und-Hals-Tumoren (RAJENDRAN et al., 2006; OKAMOTO et al., 2013), Hirntumoren (SPENCE et al., 2008; HIRATA et al., 2012), Weichteilsarkome (EARLY et al., 2011) und Lungentumoren (GAGEL et al., 2006).

2.5.3.2. Kupfer-diacetyl-bis(N⁴-methylthiosemicarbazon)

Kupfer-diacetyl-bis(N⁴-methylthiosemicarbazon) (Cu-ATSM) ist ein Hypoxie-selektiver radioaktiver Tracer (LEWIS et al., 1999; LEWIS et al., 2001). Die genaue Funktionsweise dieses Markers ist noch nicht geklärt (HOLLAND et al., 2009). Die in der Onkologie am häufigsten verwendeten Radiotracer sind ⁶⁰Cu-ATSM und ⁶⁴Cu-ATSM (HOLLAND et al., 2009). In der Humanmedizin ist die Anwendung von Cu-ATSM-Verbindungen bereits bei Lungentumoren (DEHDASHTI et al., 2003; LOHITH et al., 2009), Zervixkarzinomen (GRIGSBY et al., 2007) und rektalen Adenokarzinomen (DIETZ et al., 2008) beschrieben.

2.6. Bildinterpretation

Die Auswertung von PET-Scans kann qualitativ oder quantitativ erfolgen (WAHL et al., 2009). Bei der qualitativen Analyse werden die Aufnahmen daraufhin untersucht, ob eine physiologische Traceraufnahme erfolgt oder ob auch in Organen und Regionen des Körpers, welche keinen oder nur einen geringen Uptake zeigen sollten, vermehrte Anreicherung sichtbar ist (LAWRENCE et al., 2010). Die Intensität des Uptakes kann mit der Intensität von gesunden Körperteilen wie Muskel und Leber verglichen werden (WAHL et al., 2009).

Die Bestimmung des Standardized Uptake Values (SUV) ist eine semiquantitative Methode zur Messung des FDG-Uptakes (STEINERT, 2008; LAWRENCE et al., 2010). Der SUV-Wert gibt das Verhältnis der Aktivität in einer bestimmten „Region of interest“ (ROI) zur Aktivität im gesamten Körper an, vorausgesetzt die Radioaktivität verteilt sich gleichmäßig im Körper (WEBER & FIGLIN, 2007). Er lässt sich mit folgender Formel berechnen (LAWRENCE et al., 2010):

$$SUV = \text{Aktivitätskonzentration (Bq/g)} \times \frac{\text{Körpergewicht(g)}}{\text{injizierte Aktivität}}$$

Der SUV-Wert kann genutzt werden um zwischen malignen und benignen

Läsionen zu unterscheiden (HÜBNER et al., 1996; IMDAHL et al., 1999; KANG et al., 2011). Dabei wird häufig ein spezifischer mittlerer oder maximaler SUV-Wert als Schwellenwert benutzt (KANG et al., 2011; OZCAN KARA et al., 2011; SALAMON et al., 2014). Der SUV-Wert ist von einer Vielzahl an Faktoren wie dem Zeitpunkt der Messung nach Injektion (BEAULIEU et al., 2003; LEBLANC et al., 2008), der Glukosekonzentration im Plasma (LANGEN et al., 1993; LINDHOLM et al., 1993), Partialvolumeneffekten oder Rekonstruktionsmethoden abhängig und eignet sich daher weniger gut für Vergleiche zwischen unterschiedlichen Instituten (KEYES, 1995).

Eine absolute Quantifizierung des Glukoseuptakes kann mittels kinetischer Modelle erfolgen, wobei der zeitliche Verlauf der Radioaktivität in Gewebe und Blut gemessen wird. Dafür sind dynamische PET-Studien und wiederholte arterielle Blutentnahmen bzw. die Platzierung einer ROI in der Aorta oder dem Herzen notwendig (HOEKSTRA et al., 2000). Bei Tracern, die irreversibel gebunden werden (z.B. FDG) kann mittels der Patlak-Gjedde-Analyse die Einflusskonstante K_i bestimmt werden (PATLAK et al., 1983). Auf Grund der aufwendigen Durchführung dieser Methoden hat die absolute Quantifizierung keinen Eingang in die Routineonkologie gefunden (HOEKSTRA et al., 2000).

2.7. Positronenemissionstomographie in der Veterinärmedizin

In der Veterinärmedizin hat die PET auf Grund des eingeschränkten Zugangs zu PET-Scannern und der hohen Untersuchungskosten noch keinen Eingang in die Routinediagnostik gefunden (LEBLANC & PEREMANS, 2014). Entsprechend ist bisher nur eine geringe Menge an wissenschaftlicher Literatur zu PET-Bildgebung in der Tiermedizin vorhanden.

Die ersten PET-Untersuchungen an Hunden mit spontanen Tumoren werden im Jahr 1981 durchgeführt (LARSON et al., 1981). PAGE et al. (1994) demonstrieren die Realisierbarkeit von radioaktiv markierten Antikörperfragmenten als PET-Tracer bei vier Hunden mit Osteosarkomen

2.7.1. Physiologische Tracerverteilung in gesunden Hunden und Katzen

Die thorakale und abdominale Verteilung von FDG in gesunden Hunden wird erstmals von LEBLANC et al. (2008) beschrieben. Sie untersuchen den FDG-

Uptake einzelner parenchymatöser Organe von sieben gesunden, ca. fünf Monate alten Hündinnen mittels einer zweistündigen dynamischen PET (LEBLANC et al., 2008). Nach Injektion von $96,2 \pm 6,6$ MBq FDG werden SUV-Werte von Leber, Milz, rechter und linker Nierenrinde, Thymus und linker Herzkammer für 24 fünfminütige Frames erhoben (LEBLANC et al., 2008). Den höchsten Uptake zeigen der Thymus und die beiden Nieren, gefolgt von Leber, linker Herzkammer und Milz (LEBLANC et al., 2008). Mit Ausnahme des Herzens, welches einen deutlich geringeren Uptake aufweist, ist die Anreicherung in den restlichen Organen vergleichbar mit der beim Menschen (RAMOS et al., 2001; LEBLANC et al., 2008).

LEBLANC et al. (2009b) beschreiben ebenfalls erstmals die Verteilung von FDG in sechs ausgewachsenen, gesunden weiblichen Katzen mittels einer Prototyp PET-Kamera und vergleichen sie mit der Verteilung in gesunden Hunden und Menschen. Sechzig bis 90 min nach der Injektion von ca. 74,0 MBq FDG ermitteln sie SUV-Werte für Leber, rechte und linke Nierenrinde, linke Herzkammer und die Darmwand des Colon ascendens und descendens (LEBLANC et al., 2009b). Den höchsten FDG-Uptake weist die linke Herzkammer auf, gefolgt von den beiden Nierenbecken und den Darmwänden, in der Lunge ist keine nennenswerte Aufnahme sichtbar (LEBLANC et al., 2009b). Im Gegensatz zu Hund und Mensch ist der durchschnittliche FDG-Uptake bei Katzen in der Leber und den Nieren deutlich geringer, und die Milz kann nicht dargestellt werden (LEBLANC et al., 2009b). Die hohe Aktivitätsanreicherung im Herzen wird darauf zurückgeführt, dass Katzen auf Grund ihres obligaten Karnivorenstatus konstant Glukoneogenese betreiben und ihr Herzmuskel (anders als bei Mensch und Hund) auch nach längerer Fastenperiode seinen Energiebedarf nicht durch Fettsäuren sondern weiterhin durch Glukose deckt. Die SUV-Werte der Kolonwände sind mit denen gesunder Menschen vergleichbar (LEBLANC et al., 2009b).

Die physiologische Verteilung von FLT in gesunden adulten Katzen wird erstmals von ROWE et al. (2013) beschrieben. Bei der PET/CT Untersuchung von sechs Katzen wird der höchste Traceruptake im Harntrakt und der Leber sichtbar (ROWE et al., 2013). Auch der Darm und das Knochenmark zeigen eine moderate FLT-Anreicherung (ROWE et al., 2013). Wenig Traceruptake ist in Gehirn, Skelettmuskulatur, Milz, Lunge und Myokard zu sehen (ROWE et al., 2013).

2.7.2. Positronenmissionstomographie und Positronenemissionstomographie/Computertomographie als Diagnostik- und Stagingmethode in der Veterinär-onkologie

Ein Staging mittels FDG-PET bietet auch in der Veterinär-onkologie Vorteile gegenüber herkömmlichen Stagingmethoden (BASSETT et al., 2002; LEBLANC et al., 2009a). In einer der ersten FDG-PET Studien bei Hunden vergleichen BASSETT et al. (2002) den FDG-Uptake von Hunden mit malignen Lymphomen und Blastomykose. Alle bekannten Tumorlokalisationen sind mittels FDG-PET darstellbar, außerdem werden zahlreiche zusätzliche Läsionen gefunden (BASSETT et al., 2002). Auch die von *Blastomyces* befallenen Organe zeigen einen vermehrten FDG-Uptake, der mit dem Wert von malignen Lymphomen vergleichbar oder höher ist (BASSETT et al., 2002). Der mittlere SUV-Wert für *Blastomyces*-Läsionen beträgt $7,7 \pm 2,0$ und ist somit signifikant höher als der mittlere SUV-Wert für Lymphome, welcher $4,8 \pm 1,8$ beträgt (BASSETT et al., 2002). BASSETT et al. (2002) definieren einen Cut-Off-Wert von 7,0, der eine hundertprozentige Spezifität für Blastomykose besitzt.

In einer Studie von LEBLANC et al. (2009a) wird FDG-PET zum Staging von kaninen multizentrischen Lymphomen und kutanen Mastzelltumoren genutzt und mit traditionellen Stagingtechniken verglichen. Es werden drei Hunde mit multizentrischen Lymphomen in die Studie eingeschlossen, die im Rahmen eines Stagings vor Therapiestart und bei Erreichen einer kompletten klinischen Remission nach einigen Wochen Chemotherapie mittels FDG-PET untersucht werden (LEBLANC et al., 2009a). Die PET ist bei allen drei Tieren in der Lage befallene Lymphknoten und Organe zu identifizieren, die klinische Remission kann mittels Kontroll-PET bestätigt werden (LEBLANC et al., 2009a). Bei einem Hund mit per Feinnadelaspirationsbiopsie bestätigter Leber- und Milzmetastase ist weder im Abdomenschall noch in der PET eine Veränderung erkennbar (LEBLANC et al., 2009a). Bei den sechs Hunden mit kutanen Mastzelltumoren stellt die PET ebenfalls eine geeignete Methode zum Staging dar (LEBLANC et al., 2009a). Alle Primärtumore nehmen FDG auf (LEBLANC et al., 2009a). Bei zwei Tieren werden durch die PET zusätzliche Tumorlokalisationen entdeckt, die in der klinischen Untersuchung nicht auffällig gewesen sind (LEBLANC et al., 2009a).

RANDALL et al. (2013) evaluieren anhand von zwölf Katzen den Nutzen des FDG-PET/CT als Stagingmethode bei feline oralen Plattenepithelkarzinomen.

Sie vergleichen die Informationen der PET mit denen der CT, fraglich positive Lymphknoten oder Organe werden, wenn zugänglich, mittels Feinnadelaspiration biopsiert (RANDALL et al., 2013). Den größten Vorteil bietet die PET bei den auf Weichteilgewebe begrenzten Tumoren, die sich mit dieser Methode deutlich besser von gesundem Gewebe abgrenzen lassen (RANDALL et al., 2013). Bei den osteolytischen Tumoren ist die Sichtbarkeit des Primärtumors und die Abgrenzung von gesundem Gewebe in PET und CT vergleichbar (RANDALL et al., 2013). Mittels PET werden zwei zusätzliche Metastasen in einer Tonsille und einem tiefen zervikalen Lymphknoten entdeckt, welche im CT unauffällig bzw. fragwürdig erscheinen (RANDALL et al., 2013).

HANSEN et al. (2011) untersuchen 14 Hunde mit malignen Tumoren (neun Sarkome, vier Karzinome und einen inkomplett entfernten Mastzelltumor) mittels FDG-PET/CT und ermitteln die SUV-Werte in den jeweiligen Tumoren sowie einigen Organen (Speicheldrüsen, Longissimus-Muskulatur, Herz, Leber, Milz, Nierenrinde und Gehirn). Der Scan erfolgt im Mittel 80 Minuten nach der FDG-Injektion (HANSEN et al., 2011). Karzinome zeigen dabei im Allgemeinen höhere SUV-Werte als Sarkome, der inkomplett entfernte Mastzelltumor reichert kein FDG an (HANSEN et al., 2011). Die submandibulären Speicheldrüsen, die Nierenrinden und das Gehirn zeigen relativ hohe SUV-Werte, der FDG-Uptake des Myocardiums variiert stark zwischen den einzelnen Hunden (HANSEN et al., 2011). In Leber und Milz stellt sich eine moderate FDG-Anreicherung dar, die Muskulatur hat den schwächsten Uptake (HANSEN et al., 2011). Eine sehr hohe Anreicherung ist in den harnableitenden Wegen darstellbar (HANSEN et al., 2011). SEILER et al. (2015) evaluieren den Nutzen eines Ganzkörper FDG-PET/CT Scans als Stagingmethode an zehn Hunden mit verschiedenen malignen Tumoren. Mit Hilfe einer 5-Punkte-Skala wird der Malignitätsgrad von abdominalen und thorakalen Organen und Lymphknoten in der PET, der CT und der kombinierten PET/CT beurteilt. Mit Ausnahme eines Grad 1 Mastzelltumors zeigen alle Tumoren eine deutliche Traceranreicherung. In 7/10 Tieren führt die PET/CT zu einer Änderung des geplanten Therapieregimes.

2.7.3. Positronenemissionstomographie zur Hypoxiedarstellung

BALLEGEER et al. (2013) nutzen eine Cu-ATSM-PET/CT zur Darstellung intratumoraler Hypoxie bei zwölf Katzen mit Verdacht auf Kopf-und-Hals-

Tumoren. Zur Quantifizierung des Sauerstoffgehalts werden intratumorale Sonden an jeweils drei Tumorregionen sowie eine immunhistochemische Färbung von Biopsien mit Pimonidazol verwendet (BALLEGEER et al., 2013). In sechs Fällen handelt es sich um orale Plattenepithelkarzinome, drei der Umfangsvermehrungen sind Sarkome und die restlichen drei Läsionen sind benigne Prozesse (Polyp, eosinophiles Granulom, Knochenzyste) (BALLEGEER et al., 2013). Alle Umfangsvermehrungen mit Ausnahme der Knochenzyste nehmen Cu-ATSM auf, den höchsten Uptake zeigen die Plattenepithelkarzinome, gefolgt von den Sarkomen (BALLEGEER et al., 2013). Außerdem reichert sich Cu-ATSM in regionären Lymphknoten, der Schilddrüse dreier Tiere, einem Zahnwurzelabszess und in der Bulla tympanica zweier Katzen mit Otitis media an (BALLEGEER et al., 2013). Bei zwei Katzen wird das Ansprechen auf antiangiogenetische Therapie mittels PET/CT vor Therapiestart und eine Woche danach evaluiert (BALLEGEER et al., 2013). Dabei zeigen sich geringe Änderungen im Cu-ATSM-Uptake (BALLEGEER et al., 2013).

2.7.4. Positronenemissionstomographie zur Therapiekontrolle

KANG et al. (2011) beschreiben erstmals den Einsatz des radioaktiven Tracers [Methyl- ^{11}C]-L-Methionin (^{11}C -Met) zur Therapiekontrolle eines kutanen Mastzelltumors mit Verdacht auf Metastasen in Lunge und inguinalen Lymphknoten bei einem Malteser. Eine Woche nach dem Start einer Chemotherapie mit Vinblastin und Prednisolon wird eine kombinierte FDG/ ^{11}C -Met-PET durchgeführt, eine Woche darauf eine zweite FDG-PET (KANG et al., 2011). Sowohl die Läsionen in der Lunge als auch in der Inguinalgegend zeigen deutlichen Traceruptake (KANG et al., 2011). Trotz klinischer Remission der Masse im Inguinalbereich ist in der zweiten PET/CT ein Traceruptake an dieser Lokalisation erkennbar (KANG et al., 2011).

LAWRENCE et al. (2009) nutzen die PET/CT erstmals zur Evaluierung des Therapieerfolges bei kaninen Lymphomen mittels des Tracers FLT. In einer prospektiven Studie wird bei neun Hunden das Ansprechen auf die Therapie mit dem neu entwickelten Nukleosidanalogen GS-9219 untersucht (LAWRENCE et al., 2009). Die Tiere werden dreimal mittels PET/CTs evaluiert, welche vor Beginn der Therapie, entweder fünf Tage danach (Gruppe 1) oder nach dem 5. Therapiezyklus (Gruppe 2) und drei Wochen nach Beendigung durchgeführt

werden (LAWRENCE et al., 2009). Bei acht von neun Hunden sind die SUV-Werte der Lymphknoten in der initialen PET/CT erhöht mit einem mittleren SUV-Wert von 9,8 (LAWRENCE et al., 2009). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Abfall der SUV-Werte nach Einsetzen der Chemotherapie (LAWRENCE et al., 2009). Bei zwei Hunden kann ein Rückfall entdeckt werden, der mittels klinischer Untersuchung noch nicht auffällig ist (LAWRENCE et al., 2009).

2.7.5. Positronenemissionstomographie zur Strahlentherapieplanung

Um einen optimalen Therapieerfolg durch Strahlentherapie zu erreichen, ist es wichtig die genauen Tumorausmaße zu kennen, um alle Tumorzellen einer Behandlung unterziehen zu können. YOSHIKAWA et al. (2013) vergleichen die Messung des Gesamttumolvolumens mittels FDG-PET mit Kontrast-CT zur Strahlentherapieplanung bei zwölf Katzen mit oralen Plattenepithelkarzinomen. Die Katzen werden auf Grund der Lokalisation des Tumors in eine mandibulär/maxilläre und eine lingual/laryngeale Gruppe aufgeteilt (YOSHIKAWA et al., 2013). Alle Tumoren nehmen FDG auf, der mittlere SUV-Wert beträgt 5,5 (YOSHIKAWA et al., 2013). Bei der mandibulären/maxillären Gruppe ist das mittels Kontrast-CT gemessene mittlere Tumolvolumen statistisch signifikant größer als das mittels PET ermittelte, während dieser Unterschied in der lingual/laryngealen Gruppe nicht signifikant ist (YOSHIKAWA et al., 2013). Die höchste Diskrepanz zwischen den beiden Methoden ergibt sich bei den laryngealen/lingualen Tumoren, wo im Kontrast-CT als gesund angesehene Regionen hohen FDG-Uptake zeigen (YOSHIKAWA et al., 2013).

2.7.6. Vergleich von unterschiedlichen Tracern in der Veterinärmedizin

HANSEN et al. (2012a) vergleichen die Verteilung und die Aufnahme der beiden Tracer Cu-ATSM und FDG mittels PET/CT bei neun kaninen Weichteilsarkomen und Karzinomen. Die Hunde werden an drei aufeinanderfolgenden Tagen mittels PET/CT untersucht (HANSEN et al., 2012a). An Tag 1 erfolgt eine FDG-PET/CT, ca. 24 Stunden danach die erste Untersuchung mittels Cu-ATSM (drei Stunden nach Injektion) und abermals 24 Stunden später die zweite Cu-ATSM-PET/CT (HANSEN et al., 2012a). Alle Tumoren reichern FDG und Cu-ATSM an (HANSEN et al., 2012a). Der Traceruptake wird semiquantitativ mittels mittleren

und maximalen SUV-Werten (FDG) und maximalem und mittlerem Uptake-Verhältnis von Cu-ATSM im Tumor zu mittlerem Uptake in der Muskulatur gemessen (HANSEN et al., 2012a). Es zeigt sich eine positive Korrelation zwischen der Aufnahme von FDG und Cu-ATSM an Tag 2 (HANSEN et al., 2012a). HANSEN et al. (2012b) messen außerdem bei sechs dieser Hunde und zwei weiteren Tieren mit Weichteilsarkomen den Pimonidazol-Uptake mittels Immunhistochemie und vergleichen ihn mit einer Cu-ATSM-Autoradiographie und dem FDG- und Cu-ATSM-Uptake in der PET/CT (HANSEN et al., 2012b). Die Hunde bekommen Pimonidazol intravenös verabreicht, ca. 25 Stunden nach der Cu-ATSM-Injektion werden Biopsien der Tumoren entnommen (HANSEN et al., 2012b). Der Uptake von Cu-ATSM drei Stunden post injectionem und von FDG korreliert positiv mit der Pimonidazolaufnahme in den Tumoren (HANSEN et al., 2012b).

In einer prospektiven Studie untersuchen BRADSHAW et al. (2013) 20 Hunde, die an spontanen nasosinalen Karzinomen und Sarkomen leiden, mittels PET/CT mit den drei Tracern FDG, FLT und Cu-ATSM. Die PET/CTs werden an drei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt und die räumliche Korrelation der drei Tracer zueinander verglichen (BRADSHAW et al., 2013). Die Karzinome zeigen im Vergleich mit den Sarkomen einen signifikant höheren FDG- und Cu-ATSM-Uptake (BRADSHAW et al., 2013). Die Tracer zeigen ein heterogenes Verteilungsmuster innerhalb der Tumoren (BRADSHAW et al., 2013). Eine signifikant höhere räumliche Korrelation der Tracer wird bei den Karzinomen festgestellt, am deutlichsten ist der Unterschied bei der Korrelation von FLT und Cu-ATSM (BRADSHAW et al., 2013).

2.7.7. Fallberichte Positronenemissionstomographie/Computertomographie

In einem Fallbericht von BALLEGEER et al. (2006) werden bei einem 12-jährigen Mischlingshund mit einem Bronchialkarzinom post palliativer Strahlentherapie zwei PET/CTs mit den Tracern FDG und FLT an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Beide Tracer reichern sich im Primärtumor an und zeigen die Ausbreitung des Tumors in einen angrenzenden Bronchus, die mit CT allein nicht erkennbar ist (BALLEGEER et al., 2006). Elf Monate nach den initialen Scans wird nochmals eine FLT-PET/CT durchgeführt,

welche ein Wachstum des Primärtumors um ca. 35 % zeigt (BALLEGEER et al., 2006). In einem weiteren Fallbericht wird bei einer fünf Jahre alten weiblichen Bulldogge, die seit 1,5 Wochen Dyspnoe, verminderte Aktivität, verminderten Appetit, Husten, Polyurie und Polydipsie zeigt, eine FDG-PET/CT angefertigt (BALLEGEER et al., 2012). Dabei ist eine vermehrte Anreicherung in verschiedenen Organen (unter anderem Leber, Milz, Myokard, Lunge, Nierenrinde und Lymphknoten) und subkutanen Massen sichtbar (BALLEGEER et al., 2012). Nach Punktion eines in der klinischen Untersuchung unauffälligen Popliteallymphknotens wird die Diagnose multizentrisches Lymphom gestellt. In der histopathologischen Untersuchung werden Lymphomzellen in Herz, Lunge, Niere, Lymphknoten, Nebenniere, Knochenmark und Leber festgestellt (BALLEGEER et al., 2012).

LEE et al. (2010) beschreiben einen weiteren Fallbericht, in dem eine FDG-PET/CT zum Staging bei einem Shih Tzu mit einer Umfangsvermehrung in der Milz genutzt wird. Die Umfangsvermehrung reichert inhomogen FDG an, der mittlere SUV-Wert der Masse (4,83) übersteigt den einer physiologischen Milz (LEE et al., 2010). Mittels PET/CT kann eine Metastasierung in andere Organe bzw. eine Beteiligung des Knochenmarks ausgeschlossen werden (LEE et al., 2010). Nach einer Splenektomie wird mittels immunhistochemischer Untersuchung die Diagnose extramedulläres Plasmozytom gestellt (LEE et al., 2010).

KIM et al. (2013) beschreiben in einem Fallbericht die Anwendung einer FDG-PET/CT bei einem Yorkshire Terrier, bei welchem mittels Röntgendiagnostik multiple pulmonale Massen auffällig sind. Um zwischen einem primären Lungentumor und Metastasen zu differenzieren wird eine FDG-PET/CT durchgeführt (KIM et al., 2013). Die Lungenmassen zeigen einen erhöhten FDG-Uptake in der Peripherie, ein weiterer Tumor wird nicht gefunden (KIM et al., 2013). Drei Monate später werden die pulmonalen Massen in der histopathologischen Untersuchung als undifferenzierte pulmonale Karzinome identifiziert (KIM et al., 2013).

In einer retrospektiven Studie beschreiben RANDALL et al. (2014) physiologische Varianten, benigne Prozesse und Artefakte, die für eine vermehrte FDG-Anreicherung in der PET verantwortlich sind. Bei der Durchsicht von 106 kaninen und feline PET/CT-Scans werden als physiologische Variationen eine erhöhte Anreicherung in der Skelettmuskulatur, v.a. in den Gliedmaßen und

fleckiger Uptake in Leber und Milz beschrieben (RANDALL et al., 2014). Benigne Prozesse, die einen vermehrten Traceruptake hervorrufen, sind entzündliche Gelenkerkrankungen, Hauterkrankungen, Otitiden oder Implantate (RANDALL et al., 2014). In 299 Fällen ist die Ursache der erhöhten Anreicherung nicht klar ersichtlich (RANDALL et al., 2014). Häufig tritt ein vermehrter Uptake in den Tonsillen und der Gallenblase auf (RANDALL et al., 2014). In 127 Scans kommen Artefakte vor, am häufigsten injektionsassoziierte, aber auch Misregistration-Artefakte, die durch die Bewegung von Organen hervorgerufen werden (RANDALL et al., 2014).

2.7.8. Positronenemissionstomographie/Magnetresonanztomographie

KANG et al. (2009) beschreiben in einem Fallbericht erstmals die Anwendung von FDG-PET in Kombination mit Magnetresonanztomographie bei einem Hund mit einem intrakraniellen histiozytären Sarkom. Der SUV-Wert des Tumors übersteigt die SUV-Werte der grauen Substanz (KANG et al., 2009). Die Fusion der PET-Bilder mit denen einer vorhergehenden MRT führt zu einer genaueren Lokalisation des Tumors (KANG et al., 2009).

3. Hyperthermie

Die Hyperthermie ist eine adjuvante Therapieform in der Onkologie, bei welcher der Körper auf Temperaturen über der physiologischen Körpertemperatur erwärmt wird (WUST et al., 2002; WUST et al., 2003). Die angestrebte Temperatur im Tumorgewebe beträgt zwischen 40 und 44°C (WUST et al., 2003). Man unterscheidet je nach Ausmaß der behandelten Körperregion die lokale, interstitielle, endokavitäre, regionale, Teilkörper- und Ganzkörperhyperthermie (WUST et al., 2002). Die lokale Hyperthermie wird bei der Behandlung oberflächlicher Tumoren angewendet. Die Erwärmung des Zielgebiets erfolgt mittels Mikrowellen oder Radiowellen, welche von Antennen, die auf dem Tumor appliziert werden, ausgesandt werden (WUST et al., 2002). Ein Effekt der Wärmebehandlung ist eine direkte zytotoxische Wirkung (SAPARETO et al., 1978; WUST et al., 2003) durch Denaturierung von Kern-, Zytoplasma- und Membranproteinen (ISSELS, 2008). Die Überlebenskurven von Zellen bei Temperaturen über 42,5°C sind vergleichbar mit denen durch Einwirkung

radioaktiver Strahlung und können mittels eines Arrhenius Plots dargestellt werden (SAPARETO et al., 1978). Die Zahl der sterbenden Zellen erhöht sich exponentiell mit dem Anstieg der Temperatur (SAPARETO et al., 1978). Die Überlebenskurven weisen eine typische Form mit einer initialen Schulter gefolgt von einem exponentiellen Abfall auf (HILDEBRANDT et al., 2002). Die Schulter reflektiert den initialen Wachstumsstopp der Zellen, dem bei steigender Temperatur ein exponentieller Zelltod folgt (HILDEBRANDT et al., 2002). Ein weiterer Effekt der Hyperthermie ist die Veränderung des Immunstatus des Tumors. Nach einer Behandlung mit Hitze kann es zur Ausbildung einer reversiblen Thermoresistenz kommen, wodurch die Zellen resistenter gegenüber weiteren Hyperthermien werden (SAPARETO et al., 1978; LI et al., 1995). Dabei kommt es zu einer vermehrten Expression von Hitzeschockproteinen (LI et al., 1995). Diese Hitzeschockproteine können die Tumorimmunogenität auf verschiedene Arten verändern (WELLS & MALKOVSKY, 2000). Sie haben direkte modulatorische Effekte auf Immunzellen und spielen eine Rolle bei der Präsentation von tumoreigenen Antigenen für Antigen-präsentierende Zellen, welche wiederum zytotoxische T-Zellen aktivieren (WELLS & MALKOVSKY, 2000). Außerdem erhöhen sie die Fähigkeit der Tumorzellen Tumorantigene direkt zytotoxischen T-Zellen zu präsentieren (WELLS & MALKOVSKY, 2000). Zellen in hypoxischen Arealen oder mit einem sauren Milieu, wie sie in Tumoren auf Grund der veränderten Vaskularisation vorkommen, zeigen eine erhöhte Sensibilität gegenüber Temperaturen von 40-43°C (ISSELS, 2008). In der Humanmedizin wird die therapeutische Hyperthermie häufig in Kombination mit anderen Therapieformen wie Chemotherapie oder Strahlentherapie angewendet (DATTA et al., 1990; OVERGAARD et al., 1995; ISSELS et al., 2010).

Kombiniert man Hyperthermie mit Chemotherapie, kann eine synergistische Wirkung beider Therapieformen erzielt werden (BRAUN & HAHN, 1975; BULL, 1984; ISSELS et al., 2010). Aufgrund ihrer Interaktivität mit Hitze werden Chemotherapeutika in vier Gruppen eingeteilt (BULL, 1984). Bestimmte Chemotherapeutika zeigen einen linearen Anstieg der Zytotoxizität mit steigender Temperatur (Alkylantien, Platinderivate), während bei anderen ein bestimmter Temperaturschwellenwert überschritten werden muss, um ihre Wirkung zu verstärken (Doxorubicin, Bleomycin, Actinomycin D) (BULL, 1984). Als Ursache für die synergistische Wirkung werden ein verstärkter Blutfluss, eine erhöhte Gefäßpermeabilität und eine verbesserte Tumoroxygenierung gesehen

(SONG et al., 1996; SONG et al., 2001), wodurch es zu einer gesteigerten Aufnahme der Chemotherapeutika im erwärmten Gewebe kommt. (ISSELS, 2008).

3.1. Lokale Hyperthermie in Kombination mit thermosensitiven Liposomen

Ein neuer Ansatz in der Tumorthherapie ist der Einsatz von Nanocarriern zum Transport von Chemotherapeutika an ihren Wirkungsort (O'BRIEN et al., 2004; YANG et al., 2014). Eine vielversprechende Möglichkeit stellen thermosensitive mit Zytostatika beladene Liposomen dar, die ihren Inhalt erst ab einer bestimmten Körpertemperatur freisetzen (VAN ELK et al., 2014; YANG et al., 2014). Durch eine lokale Hyperthermie wird der Tumor auf die gewünschte Temperatur erwärmt, die Wirkstofffreisetzung erfolgt gezielt im Tumorgewebe (MILLS & NEEDHAM, 2006). Dadurch kann die therapeutische Wirksamkeit gesteigert und das Risiko von Nebenwirkungen minimiert werden (YANG et al., 2014).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Versuchshypothese

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, folgende Hypothese zu überprüfen:

Die FDG-PET/MRT stellt eine geeignete Methode zur Beurteilung des Therapieeffekts der Hyperthermie mit thermosensiblen, Doxorubicin-beladenen Liposomen beim feline Fibrosarkom dar.

2. Patienten

In die Studie wurden an spontanen Fibrosarkomen erkrankte Katzen eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2013 bis Juli 2014 in der Onkologischen Abteilung der Medizinischen Kleintierklinik der Maximilians-Universität München vorgestellt wurden. Als präanästhetische Untersuchungen und zum Tumorscreening wurden eine klinische Untersuchung, ein Blutbild, eine Blutchemie, ein Thoraxröntgen in drei Ebenen, eine Echokardiographie und eine Sonographie des Abdomens durchgeführt. Anhand der Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden die Patienten gemäß dem ASA (American Society of Anesthesiologists) Klassifikationssystem in verschiedene Risikogruppen eingestuft.

2.1. Therapie mit regionaler Hyperthermie der Tumorregion und intravenöser Verabreichung von thermosensiblen mit Doxorubicin-beladenen Liposomen

Die Katzen erhielten im Rahmen einer Dosisfindungsstudie unter Allgemeinanästhesie sechs Therapiesitzungen mit einer regionalen Hyperthermie der Tumorregion und einer intravenösen Verabreichung von thermosensiblen mit Doxorubicin-beladenen Liposomen. Der Abstand zwischen den Therapiesitzungen betrug jeweils zwei Wochen. Bei vier Katzen wurde zusätzlich zu den sechs Therapiezyklen vorab die Pharmakokinetik der Liposomen untersucht, ohne dass eine gleichzeitige Hyperthermie erfolgte. Die Dosierung des liposomalen Doxorubicins betrug 0,6–1 mg/kg Körpergewicht.

2.2. Einschlusskriterien

Es wurden Katzen mit einem Fibrosarkom am Rumpf, welches eine minimale Größe von drei Zentimetern betrug, in die Studie eingeschlossen. Das Fibrosarkom musste zytologisch oder histologisch bestätigt sein. Eine unterschriebene Einverständniserklärung der Besitzer der Katzen war für die Teilnahme an der Studie notwendig.

2.3. Ausschlusskriterien

Tiere, die in ASA Gruppe III, IV oder V eingestuft wurden, wurden auf Grund des erhöhten Narkoserisikos von der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer Trächtigkeit oder von Diabetes mellitus.

3. Positronenemissionstomographie/ Magnetresonanztomographie-Untersuchungen

Die Evaluierung des Therapieerfolges wurde mittels PET/MRT durchgeführt. Die PET/MRT-Untersuchungen fanden vor Beginn der Therapie, nach der zweiten oder dritten Therapiesitzung und nach Beendigung der Behandlung im PET/MRT der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München statt.

Als Tracer wurde FDG verwendet, welches mittels eines Zyklotrons in der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München hergestellt wurde. Es wurden im Mittel 12,9 MBq/kg (10,2-20,9 MBq/kg) intravenös über einen Venenkatheter an der Vena cephalica antebrachii oder Vena saphena medialis verabreicht. Die FDG-Dosierung wurde nach dem Dosierungsschema der paediatric task group der European Society of Nuclear Medicine berechnet. Durch Messung der FDG-Aktivität in der Spritze vor und nach der Injektion und Dokumentation der Messzeitpunkte wurde die injizierte Aktivität zerfallskorrigiert berechnet.

3.1. Allgemeinanästhesie

Die Katzen wurden für mindestens zwölf Stunden nüchtern belassen. Zur

Prämedikation wurde Butorphanol 0,2 mg/kg (Morphasol 4 mg/ml, Albrecht GmbH, Aulendorf oder Alvegesic 10mg/ml, CP Pharma, Burgdorf) intravenös oder intramuskulär verwendet. Ungefähr sechzig Minuten nach Injektion des Radiopharmakons wurde die Narkose mittels Propofol (4-6 mg/kg) (Narcofol, CP Pharma, Burgdorf) eingeleitet und die Katze intubiert. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte entweder mittels eines Propofoldauertropfes (1/24 Scans) oder durch Inhalationsanästhesie mittels eines „anaesthetic conserving device“ AnaConDa®-Systems (Sedana Medical AB, Uppsala, Schweden) und Isofluran als Narkosegas (23/24 Scans). Alle Katzen wurden maschinell mit 100 % Sauerstoff beatmet. Während der Anästhesie wurden die Pulsfrequenz, Sauerstoffsättigung, die endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration, die Atemfrequenz, das Atemminutenvolumen und die endexpiratorische Isoflurankonzentration überwacht. Zur Reduktion der Schallbelastung wurden den Katzen Gehörschutzstöpsel in die Ohrmuscheln eingebracht. Im Falle einer Bradykardie wurde Atropin 0,02 mg/kg intravenös oder intramuskulär verabreicht. Nach Abschluss der Untersuchungen wurde die Zufuhr von Isofluran beendet und die Katzen wurden nach einer Freimessung nach Hause entlassen.

3.2. Positronenemissions/Magnetresonanztomographie

Die Katzen wurden je nach Lokalisation des Tumors in Seitenlage oder Brust-Bauchlage auf dem Patiententisch gelagert. Eine Körperspule wurde auf Höhe des Tumors am Patienten montiert. Die PET/MRT-Untersuchungen wurden mit einem kombinierten PET/MRT-Scanner, dem 3 Tesla Biograph mMR (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn) durchgeführt. Nach Bedarf wurde anfangs eine Localizersequenz durchgeführt. Im Anschluss erfolgte der Start der PET- und MRT-Scans im Mittel 102 min (70-169 min) nach Injektion des Tracers. Die PET-Scans erfolgten in einer Bettposition mit einer Emissionszeit von ca. zehn Minuten. Die Rekonstruktion der Daten erfolgte mittels einem iterativen 3D Verfahren (3 Iterationen, 21 Subsets). Die Schwächungskorrektur erfolgte mittels einer DIXON-Sequenz (EIBER et al., 2011). Die Katzen wurden nach folgendem Protokoll untersucht: eine T1 gewichtete Gradientenechosequenz in axialer und sagittaler oder coronaler Orientierung vor und nach Kontrastmittelgabe, nach Kontrastmittelgabe auch mit Fettunterdrückung, sowie eine T2 gewichtete Turbospinechosequenz in axialer und sagittaler oder coronaler

Orientierung. Als Kontrastmittel wurden 0,2 ml/kg Gadodiamid (Omniscan 287 mg/ml, GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, München) intravenös verabreicht. Die Schnittdicke betrug 3mm, es wurde jeweils das gesamte Tumoreal gescannt. Zusätzlich wurden Diffusions- und Perfusionsmessungen durchgeführt, deren Auswertung jedoch nicht Teil dieser Arbeit ist. In Tabelle 1 sind die technischen Details der verschiedenen Sequenzen aufgeführt.

Sequenzname	TA (min:s)	TR (ms)	TE (ms)	SD (mm)	Voxel size (mm)	FOV read (mm)	averages
T2 TSE tra	3:03	5500	112,00	3,00	0,7 x 0,7 x 3,0	220	2
T2 TSE sag	5:37	5500	112,00	3,00	0,7 x 0,7 x 3,0	230	2
T1 fl2D tra FS KM	3:15	902	2,58	3,00	0,7 x 0,7 x 3,0	220	2
T1 fl2D tra KM	3:15	902	2,58	3,00	0,7 x 0,7 x 3,0	220	2
T1 fl2D sag KM	2:09	440	2,46	3,00	0,9 x 0,7 x 3,0	230	1
T1 fl2D sag	4:16	440	2,46	3,00	0,9 x 0,7 x 3,0	230	2
T1 fl2D tra	3:36	500	2,58	3,00	0,7 x 0,7 x 3,0	220	4

Tabelle 1: Technische Details der MRT-Sequenzen

TSE = Turbospinecho, tra = transversal, sag = sagittal, fl2D = two dimensional fast low angle shot, FS = fat saturated, KM = Kontrastmittel, TA = acquisition time, TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit, SD = Schichtdicke, FOV = field of view

4. Auswertung der Scans

4.1. Evaluierung des Traceruptakes

Die PET/MRT-Bilder wurden mittels der kommerziell erhältlichen Software Syngo Fastview (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn) ausgewertet. Zuerst erfolgte eine qualitative Analyse um pathologischen Traceruptake zu identifizieren. Dabei wurde der FDG-Uptake in potentiellen Tumorregionen mit dem Traceruptake in gesundem Gewebe (Muskel, Lymphknoten) verglichen (WAHL et al., 2009). Anschließend wurde zur semiquantitativen Auswertung ein volume of interest (VOI) um den Tumor gezogen und der maximale SUV-Wert (SUVmax), der mittlere SUV-Wert (SUVmean) und das metabolisch aktive Volumen bestimmt. Die VOI wurde mittels eines 3D Isokontur Tools gezeichnet. Es wurden jeweils zwei Messungen mit unterschiedlichen Schwellenwerten von 20 % und 50 % der maximalen Aktivität und zwei konstanten Schwellenwerten von 1,50 und 2,00 durchgeführt. Als Tumorgewebe wurden all jene Voxel definiert, deren SUV-Wert den jeweiligen Schwellenwert überstieg. Als weiterer semiquantitativer Parameter wurde der SUVpeak ermittelt. Hierfür wurde um den

heißesten Punkt des Tumors eine ROI mit einem Durchmesser von ca. 1,00 cm gelegt und der mittlere SUV dieser ROI (SUVpeak) aufgezeichnet (WAHL et al., 2009).

4.2. Evaluierung der Tumorgroße

Die Evaluierung der Tumorgroße erfolgte mittels Messung in der MRT und manueller Vermessung mit einer Schieblehre. Die Beurteilung der Tumervolumina in der MRT erfolgte als Multireader Consensus Study durch mich, eine Tierärztin mit zwei Jahren Erfahrung im Bereich Onkologie und Bildgebung, mit Unterstützung eines Veterinärradiologen und eines Diplomphysikers. Die Messungen wurden in einer T1-gewichteten Aufnahme nach Kontrastmittelinjektion +/- Fettsuppression durchgeführt. In einem Sagittalschnitt wurde der längste Durchmesser entlang der Körperlängsachse, welche entlang der z-Achse positioniert war, bestimmt. In einem Transversalschnitt erfolgte die Messung der maximalen Durchmesser entlang der x- und y-Achse, angepasst an die Form des jeweiligen Tumors, wobei eine Achsenabweichung von bis zu 45 % toleriert wurde. Zur Messung wurden die makroskopisch erkennbaren Tumorgrenzen herangezogen. Wenn bei dünnen Tumorausläufern keine klare Grenze zum gesunden Gewebe ersichtlich war, wurden die Grenzen geschätzt. Satellitenmetastasen, welche sich außerhalb des therapierten Bereichs befanden, wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen. Anhand dieser drei Maximaldurchmesser wurde das Tumervolumen mit einer vereinfachten Formel zur Volumenberechnung bei Ellipsoiden berechnet (HARRINGTON et al., 2001):

$$\text{Tumervolumen} = \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Höhe} \times \frac{\pi}{6}$$

Die manuelle Vermessung des Tumervolumens wurde an den Therapietagen vor Beginn jeder Sitzung, sowie bei den Kontrolluntersuchungen mittels einer elektrischen Schieblehre (Brown&Sharpe, TESA, Renens, Schweiz) durchgeführt. Dabei erfolgte die Messung, wenn möglich, jedes Mal von derselben Person. Es wurden jeweils die maximalen Durchmesser in Länge, Höhe und Breite des Tumors bestimmt und anhand derselben Formel (HARRINGTON et al., 2001), welche auch für die MRT-Messungen benutzt wurde, das Tumervolumen berechnet.

4.3. Evaluierung des Therapieansprechens

Zur Bewertung des Ansprechens auf die Hyperthermie mit thermosensiblen, Doxorubicin-beladenen Liposomen wurden die Veränderungen des FDG-Uptakes, die Größen- und Volumenveränderungen in der MRT und die manuelle Vermessung der Tumoren herangezogen. Dabei wurden die SUVmax- und SUVpeak-Werte, das metabolische Volumen und das berechnete Tumolvolumen des Basis-Scans mit den Werten der Follow-Up Scans verglichen.

Die Kriterien des anatomischen Therapieansprechens wurden, wie in Tabelle 2 zu sehen, definiert:

Komplette Remission (complete remission, CR)	Verschwinden aller Ziel-Läsionen
Partielle Remission (partial remission, PR)	Reduktion des Tumolvolumens um > 30 % (Referenz: Baseline-Scan)
Progression (progressive disease, PD)	Erhöhung des Tumolvolumens um > 20 % Auftauchen neuer Läsionen
Stabile Erkrankung (stable disease, SD)	Reduktion des Tumolvolumens um < 30 % oder Erhöhung des Tumolvolumens < 20 %

Tabelle 2: Kriterien des anatomischen Therapieansprechens

Zur Beurteilung des Ansprechens mittels MRT wurde jeweils die initiale MRT-Untersuchung vor Therapiestart mit der letzten durchgeführten Untersuchung verglichen. Bei den manuellen Tumormessungen wurden die Messungen am Tag des Therapiestarts mit der Messung am Tag der dritten PET/MRT bzw. der Abschlussuntersuchung verglichen.

Die Kriterien des metabolischen Therapieansprechens wurden in Anlehnung an WAHL et al. (2009) definiert und sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Komplette Remission (complete remission, CR)	Kompletter Rückgang des FDG-Uptakes im Tumor, nicht mehr von umgebenden Gewebe unterscheidbar
Partielle Remission (partial remission, PR)	Abfall des SUVpeak um > 30 % mind. 0,9 SUV-Einheiten
Progression (progressive disease, PD)	Anstieg des SUVpeak um > 30 % mind. 0,9 SUV-Einheiten
Stabile Erkrankung (stable disease, SD)	Weder CR, PR, PD

Tabelle 3: Kriterien des metabolischen Therapieansprechens

Das metabolische Tumoransprechen wurde durch Vergleich der Werte der Ausgangs-PET-Scans mit denen der letzten durchgeführten PET-Scans ermittelt.

IV. ERGEBNISSE

1. Patienten

1.1. Signalement

Die neun in der Studie untersuchten Katzen waren zwischen sechs und dreizehn Jahre alt, das arithmetische Mittel lag bei zehn Jahren. Drei der neun Katzen waren weiblichen Geschlechts, sechs männlich. Alle neun Katzen waren kastriert. Das Körpergewicht der Patienten lag im Mittel bei 5,05 Kilogramm (Standardabweichung 0,72 kg). Bei acht Katzen handelte es sich um Vertreter der Rasse Europäisch Kurzhaar, bei der neunten um eine Abessinierkatze.

1.2. Tumoren

Die Fibrosarkome waren zwischen den Schulterblättern (4/9), an der seitlichen Thorax- (4/9) und Bauchwand (1/9) lokalisiert. Bei sechs Tumoren handelte es sich um einen Primärtumor, bei drei Tumoren um das erste Rezidiv. Die Diagnose Sarkom wurde bei sechs Tumoren durch eine zytologische Feinnadelaspirationsbiopsie gestellt, bei zwei Tumoren durch eine pathologisch-histologische Untersuchung einer Gewebebiopsie. Zum Zeitpunkt des Tumorscreenings lagen bei keinem Patienten Hinweise auf eine Metastasierung vor. In Tabelle 4 sind die Eigenschaften der Studienpatienten zusammengefasst.

Patient	Gewicht (kg)	Geschlecht	Rasse	Alter bei Erstvorstellung	Tumor- Status	Lokalisation	Diagnose
A	4,16	mk	EKH	13a4m	Primärtumor	interskapulär	zytologisch
B	4,21	wk	EKH	12a3m	Primärtumor	interskapulär	zytologisch
C	5,98	wk	EKH	12a5m	1. Rezidiv	rechte Bauchwand	zytologisch
D	5,82	mk	EKH	11a3m	1. Rezidiv	interskapulär	zytologisch
E	4,65	wk	EKH	6a11m	Primärtumor	linke Thoraxwand	zytologisch
F	4,98	mk	EKH	9a3m	Primärtumor	interskapulär	histologisch
G	6,00	mk	EKH	11a8m	Primärtumor	rechte Thoraxwand	histologisch
H	4,88	mk	Abessinier	6a6m	1. Rezidiv	rechte Thoraxwand	zytologisch
I	4,79	mk	EKH	10a6m	Primärtumor	linke Thoraxwand	zytologisch

Tabelle 4: Eigenschaften der Studienpatienten

mk = männlich kastriert; wk = weiblich kastriert; EKH = Europäisch Kurzhaar; a = Jahr; m = Monat

2. Positronenemissionstomographie/ Magnetresonanztomographie-Untersuchungen

Insgesamt wurden 24 PET/MRT-Scans bei neun Patienten durchgeführt. Die Baseline-PET/MRT-Untersuchung erfolgte im Median 18 Tage (Mittelwert $20,4 \pm 16,3$ Tage, Zeitspanne 4-60 Tage) vor Beginn der Therapie. Bei drei Katzen fanden auf Grund gesundheitlicher Probleme nur zwei Untersuchungen statt. Bei Katze A wurde auf Grund eines Narkosezwischenfalls auf die zweite PET/MRT unter Therapie verzichtet, bei Katze E kam es nach der vierten Therapiesitzung zur Abszessentwicklung im Tumor, weshalb die Hyperthermie abgebrochen wurde. Aufgrund des Infektionsrisikos für Humanpatienten wurde vor einer chirurgischen Entfernung des Tumors keine PET/MRT im Klinikum rechts der Isar durchgeführt, sondern eine reine MRT-Untersuchung in der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die dritte Katze (G) entwickelte nach der dritten Therapiesitzung eine hypertrophe Kardiomyopathie, weshalb von weiteren Therapiesitzungen abgesehen wurde. Der zweite PET/MRT-Scan wurde bei acht Patienten im Median 23 Tage (Mittelwert $25,8 \pm 8,7$, Zeitspanne 17-45 Tage) nach Therapiestart durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt hatten zwei Katzen bereits drei Therapiesitzungen, die anderen sechs zwei Therapiesitzungen erhalten. Die Abschluss-PET/MRT fand bei sechs Tieren im Median 85 Tage (Mittelwert $81 \pm 8,7$, Zeitspanne 68-92 Tage) post Therapiebeginn statt.

2.1. Traceruptake

Bei allen neun Katzen zeigt sich vor Therapiebeginn eine deutliche Traceranreicherung in den Fibrosarkomen. Der mediane SUVmax vor Beginn der ersten Therapiesitzung beträgt 8,03 (Mittelwert 8,94, Spanne von 5,73-16,05), der mediane SUVpeak 6,49 (Mittelwert 7,56, Spanne von 4,08-14,22). Zum Zeitpunkt der zweiten PET liegt der mediane SUVmax bei 3,17 (Mittelwert 3,98, Spanne von 1,79 bis 7,54) und der mediane SUVpeak bei 2,35 (Mittelwert 3,03, Spanne von 0,77 bis 6,11). Bei der dritten PET-Untersuchung beträgt der mediane SUVmax 3,83 (Mittelwert 4,88, Spanne von 0,73 bis 11,9), der mediane SUVpeak liegt bei 3,39 (Mittelwert 3,76, Spanne 0,65 bis 8,03). In Tabelle 5 sind die maximalen SUV-Werte, die SUVpeak-Werte und die mittleren SUV-Werte bei

unterschiedlichen Schwellenwerten dargestellt.

Patient #	PET/MRT Nr.	SUV peak	SUV max	SUV mean 50 %	SUV mean 20 %	SUV mean SW 2,00	SUV mean SW 1,50
A	1,00	6,44	8,03	5,22	3,34	3,61	3,28
	3,00	3,08	3,83	2,40	1,48	2,48	2,05
B	1,00	8,75	11,93	7,70	5,19	4,88	4,40
	2,00	4,76	6,03	3,79	2,20	2,88	2,58
	3,00	5,14	6,28	4,16	2,18	3,20	2,63
C	1,00	8,87	11,00	7,00	4,71	4,55	4,16
	2,00	6,11	7,54	4,59	2,87	3,29	2,89
	3,00	8,03	11,90	7,33	4,42	4,03	3,40
D	1,00	5,31	6,19	4,49	2,74	3,72	3,16
	2,00	2,56	3,46	2,25	1,19	2,49	1,98
	3,00	3,94	5,18	3,47	1,44	2,67	2,07
E	1,00	4,08	5,73	3,77	2,13	3,07	2,61
	2,00	0,77	1,79	1,00	0,56	0,00	1,54
F	1,00	14,22	16,05	11,26	8,27	7,31	6,69
	2,00	1,60	2,08	1,35	0,81	2,06	1,67
	3,00	2,07	2,50	1,60	1,03	2,31	1,77
G	1,00	6,09	7,14	4,93	2,95	3,71	3,11
	3,00	1,75	2,41	1,55	1,07	2,08	1,74
H	1,00	6,49	5,76	4,65	3,22	3,89	3,41
	2,00	4,55	5,65	4,14	2,51	3,42	2,94
	3,00	3,39	3,77	2,62	1,84	2,73	2,34
I	1,00	7,80	8,61	6,03	4,34	4,66	4,20
	2,00	2,13	2,88	1,94	1,12	2,36	2,10
	3,00	0,65	0,73	0,51	0,34	0,00	0,00

Tabelle 5: SUVmax, SUVpeak und SUVmean bei unterschiedlichen Schwellenwerten

In Tabelle 6 sind die metabolischen Tumervolumina bei unterschiedlichen Schwellenwerten zu sehen.

Patient #	PET/ MRT Nr.	Vol 50% cm ³	Vol 20% cm ³	Vol cm ³ SW 2,00	Vol cm ³ SW 1,50
A	1,00	14,07	52,43	43,05	52,46
	3,00	22,66	107,96	19,00	45,22
B	1,00	11,93	34,23	38,25	45,18
	2,00	2,11	12,03	6,09	8,24
	3,00	2,00	11,94	4,77	7,61
C	1,00	24,98	81,89	87,91	101,47
	2,00	24,46	116,08	83,65	112,08
	3,00	18,60	102,71	124,83	171,45
D	1,00	3,65	11,01	6,03	8,31
	2,00	3,52	31,03	2,20	5,76
	3,00	1,29	33,06	3,11	7,81
E	1,00	2,91	14,15	5,87	8,95
	2,00	2,32	67,29	0,00	0,03
F	1,00	10,75	22,17	26,69	30,04
	2,00	12,53	59,26	0,13	2,61
	3,00	13,70	51,28	0,94	8,04
G	1,00	2,44	8,70	5,79	8,31
	3,00	7,13	20,02	0,26	3,68
H	1,00	5,13	11,35	7,98	10,29
	2,00	3,34	10,75	5,69	7,93
	3,00	6,82	16,46	5,85	9,79
I	1,00	4,58	9,58	8,47	10,07
	2,00	1,45	9,79	0,62	1,08
	3,00	11,66	33,38	0,00	0,00

Tabelle 6: Metabolische Tumervolumina bei unterschiedlichen Schwellenwerten

2.2. Tumervolumina

Das mittels der MRT-Messungen initial berechnete Tumervolumen beträgt im Median 13,69 cm³ (Mittelwert 34,75 cm³, Spanne von 8,10 cm³ bis 116,42 cm³). Bei der zweiten MRT-Untersuchung wird ein medianes Tumervolumen von 13,80 cm³ (Mittelwert 38,49 cm³, Spanne von 7,41 cm³ bis 197,42 cm³) berechnet. In der Abschluss-MRT beträgt das Tumervolumen im Median 20,59 cm³ (Mittelwert 81,64 cm³, Spanne von 3,41 cm³ bis 389,72 cm³).

In Tabelle 7 sind die Messungen in x-, y- und z-Achse sowie das daraus berechnete Tumolvolumen abgebildet.

Patient #	PET/ MRT Nr.	x-Achse	y-Achse	z-Achse mean	Volumen cm ³
A	1	5,09	3,30	7,46	65,61
	3	5,94	5,50	8,14	139,24
B	1	4,74	3,58	5,85	51,98
	2	4,43	3,11	4,86	35,06
	3	3,03	2,07	4,67	15,34
C	1	5,10	6,92	6,30	116,42
	2	6,24	6,89	8,77	197,42
	3	8,92	8,07	10,34	389,72
D	1	4,02	2,22	2,74	12,80
	2	5,20	2,03	3,17	17,52
	3	4,61	2,64	3,91	24,92
E	1	2,45	3,57	2,99	13,69
	2	1,49	6,72	4,26	22,33
	3	3,04	7,13	4,58	51,98
F	1	3,53	2,65	4,40	21,55
	2	4,38	1,51	2,91	10,08
	3	3,70	1,60	3,96	12,27
G	1	3,00	2,88	2,82	12,76
	3	2,20	3,37	2,34	9,08
H	1	1,69	3,37	3,31	9,87
	2	1,31	3,79	3,46	8,99
	3	1,40	5,82	3,81	16,25
I	1	2,97	1,68	3,10	8,10
	2	1,70	3,05	2,73	7,41
	3	1,24	2,39	2,20	3,41

Tabelle 7: Mittels MRT ermittelte Tumorabmessungen und Volumina

Die manuellen Messungen zeigen vor Beginn des ersten Hyperthermiesitzung ein medianes Tumolvolumen von 8,87 cm³ (Mittelwert 26,03 cm³, Spanne von 4,07-106,92 cm³). Zum Zeitpunkt der letzten Messung beträgt das Tumolvolumen im Median 4,70 cm³ (Mittelwert 43,47 cm³, Spanne von 0,34 bis 310,61 cm³).

In Tabelle 8 sind die durch manuelle Messungen berechneten Tumorumfänge zu sehen.

Patient #	Volumen cm ³ 1. Therapie	Volumen cm ³ 3.PET/MRT oder Abschlussuntersuchung
A	59,53	37,06
B	22,17	4,70
C	106,92	310,61
D	8,16	5,78
E	10,35	24,43
F	7,17	0,34
G	4,07	2,18
H	7,03	4,21
I	8,87	1,61

Tabelle 8: Manuell gemessene Tumorumfänge

2.3. Therapieansprechen

2.3.1. Anatomisches Ansprechen

Anhand der mittels MRT gemessenen Tumorumfänge vor Beginn der Therapie und zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung wurde bei 3/9 Patienten eine PR, bei 1/9 Patienten eine SD und bei 5/9 Patienten eine PD festgestellt. Die manuellen Messungen zeigen eine PR bei 6/9 Patienten, eine SD bei 1/9 Patienten und eine PD bei 2/9 Patienten.

Bei 5/8 Katzen (bei der neunten Katze fehlt die 2. Messung) kommt es zum Zeitpunkt der 2. MRT zu einer Verkleinerung des anhand der MRT ermittelten Tumorumfanges, bei drei dieser Katzen sinkt das Volumen kontinuierlich weiter ab, bei einer Katze ist bei der dritten Messung wieder ein geringer Anstieg zu verzeichnen. Bei drei Patienten ist ein kontinuierliches Tumorstadium zu sehen. In Abbildung 1 ist der Verlauf der in der MRT gemessenen Tumorumfänge aller neun Patienten unter Therapie zu sehen.

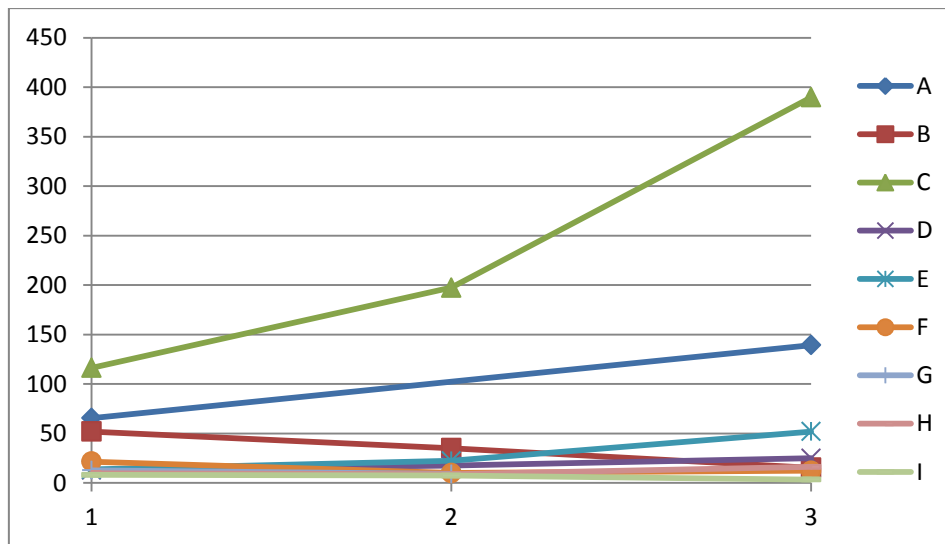


Abbildung 1: Verlauf der mittels MRT gemessenen Tumervolumina unter Therapie

2.3.2. Metabolisches Ansprechen

Betrachtet man den Traceruptake ist bei 7/9 Patienten eine PR und bei 2/9 Patienten eine SD zu sehen. Vergleicht man den FDG-Uptake (SUVmax sowie SUVpeak) vor Therapiebeginn mit dem Uptake zum Zeitpunkt der zweiten PET/MRT Untersuchung zeigt sich bei allen Patienten eine Verringerung der FDG-Aufnahme. Bei acht Katzen ist eine deutliche Tracerabnahme im Sinne einer partiellen Remission zu sehen. Bei der neunten Katze kommt es zu einem geringeren Abfall, was auf eine stabile Erkrankung schließen lässt. Bei vier von sechs Katzen, die eine dritte PET/MRT-Untersuchung erhalten haben, ist bei der dritten Messung wieder ein Anstieg des FDG-Uptakes zu erkennen. Der Verlauf des SUVmax unter Therapie ist in Abbildung 2 zu finden.

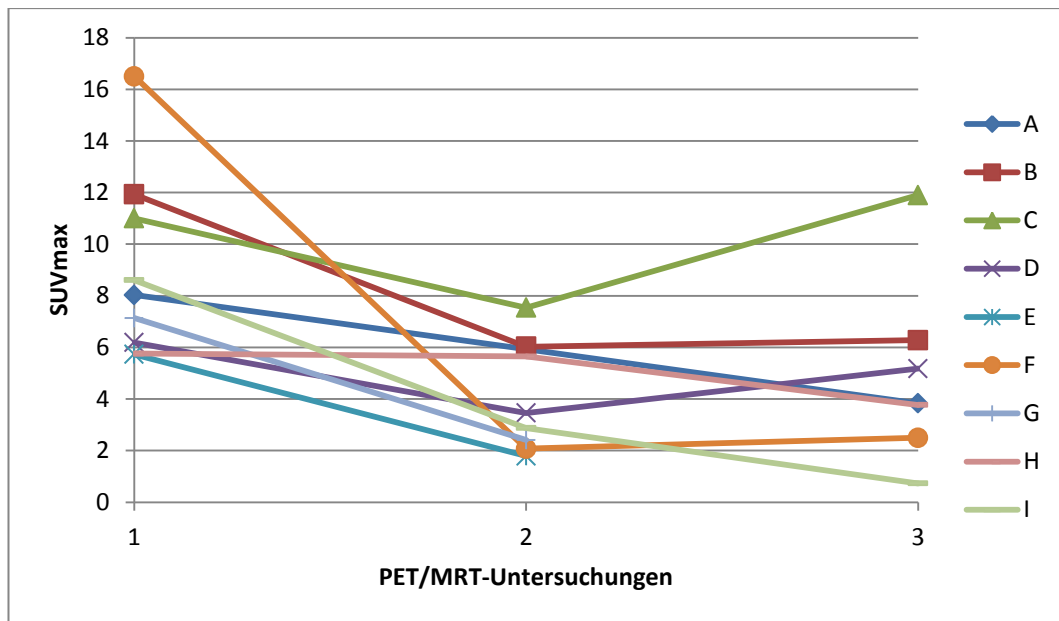


Abbildung 2: Verlauf des SUVmax unter Therapie

Abbildung 3 zeigt den Verlauf des SUVpeak unter Therapie.

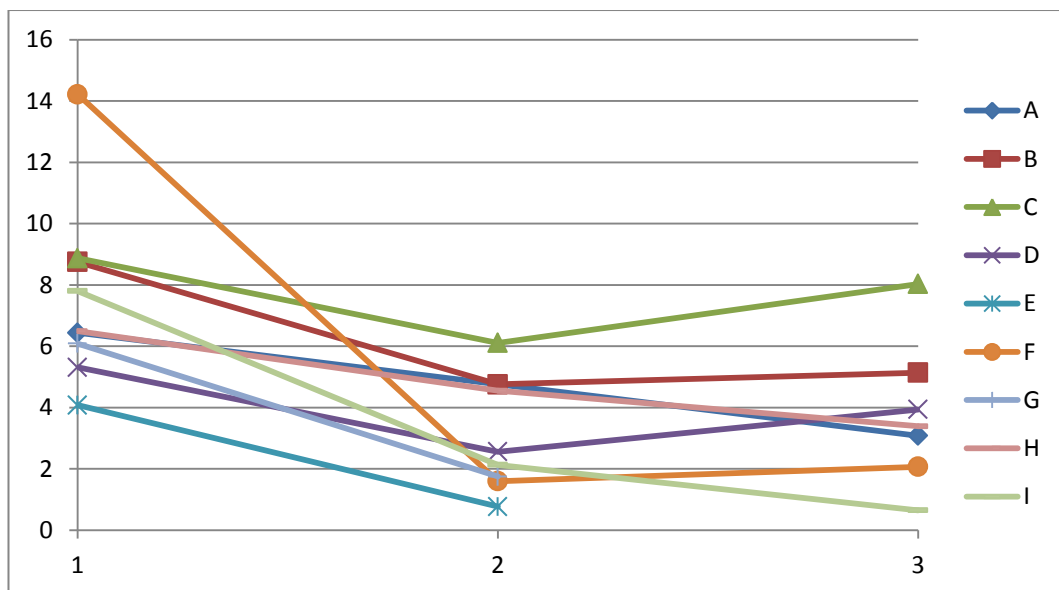


Abbildung 3: Verlauf des SUVpeak unter Therapie

2.3.3. Vergleich von anatomischem und metabolischem Ansprechen

Die PET und die MRT zeigen bei der Beurteilung des Therapieansprechens übereinstimmende Ergebnisse in 3/9 Fällen, in 6/9 Fällen weichen sie voneinander ab. Bei drei Patienten zeigt sich eine PD in der MRT und eine PR in der PET, bei zwei Patienten lässt sich in der MRT eine PD und in der PET eine SD

klassifizieren und in einem Fall ist in der MRT eine SD und in der PET eine PR feststellbar.

Die Ergebnisse der Beurteilung des Therapieansprechens sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Patient #	Therapieansprechen		
	manuell	MRT	PET
A	PR	PD	PR
B	PR	PR	PR
C	PD	PD	SD
D	SD	PD	SD
E	PD	PD	PR
F	PR	PR	PR
G	PR	SD	PR
H	PR	PD	PR
I	PR	PR	PR

Tabelle 9: Therapieansprechen

PR = partielle Remission; PD = Progressive Disease; SD = Stable Disease

2.3.4. Therapieverlauf der einzelnen Patienten

Bei Katze A, welche auf Grund eines Narkosezwischenfalls während der ersten PET/MRT nur zwei PET/MRT-Untersuchungen durchläuft, zeigt sich eine deutliche Größenzunahme des Tumors in der Abschluss-PET/MRT. Das Tumolvolumen nimmt um mehr als das Doppelte zu, in der x-Achse ist die stärkste Zunahme zu sehen. Im Gegensatz dazu stehen die manuellen Messungen und der FDG-Uptake, welche für eine PR sprechen. Die manuellen Messwerte zeigen eine Abnahme des Tumolvolumens um nahezu 44 %. Bei Betrachtung der PET-Daten ist eine deutliche Abnahme des Traceruptakes im Tumor sichtbar. Sowohl der SUVpeak als auch der SUVmax sinken um über 50 % des Ausgangswertes ab. Das metabolische Tumolvolumen bei einem Schwellenwert von 2,00 sinkt ebenfalls um 55,87 %, bei einem Schwellenwert von 1,50 beträgt die Abnahme 13,80 %.

Bei Katze B zeigt sich bei allen drei Untersuchungsmethoden (manuelle und MRT-gestützte Volumenmessung als auch Quantifizierung des Traceruptakes) ein Therapieansprechen im Sinne einer PR. Es kommt im Laufe der Therapie zu

einem Absinken des Tumolvolumens in der MRT von 51,98 cm³ auf 15,34 cm³, was einer Abnahme von 70,49 % entspricht. In unmittelbarer Nähe zum Primärtumor zeigt sich bei der zweiten PET/MRT ein Satellitentumor, welcher nicht in die Messung miteinbezogen wird. Ähnliche Werte ergeben sich bei der manuellen Messung (Abnahme um 78,80 %). Der FDG-Uptake nimmt von der ersten zur zweiten Messung ebenfalls ab, SUVpeak und SUVmax sinken um 45,60 bzw. 49,46 %, steigen aber bei der abschließenden Messung wieder etwas an, was bei Vergleich der Messungen der ersten mit der dritten PET einem Abfall von 41,26 (SUVpeak) und 47,36 (SUVmax) entspricht. Das metabolische Tumolvolumen ist zum Zeitpunkt der zweiten Messung um 84,08 % (SW 2,00) und 81,76 % (SW 1,50) gesunken, zum dritten Messzeitpunkt ist ein Abfall von 87,53 % (SW 2,00) und 83,16 % (SW 1,50) zu sehen.

Bei Katze C ist sowohl manuell, als auch in der MRT ein deutliches Größenwachstum des Tumors zu sehen, was einer PD entspricht. Das Tumolvolumen steigt von der ersten auf die zweite MRT-Messung um 69,57 % auf 197,42 cm³ an und erreicht zum Zeitpunkt der dritten MRT-Messung einen Wert von 389,72 cm³, was mehr als einer Verdreifachung des ursprünglichen Tumolvolumens entspricht. Im Verlauf der Therapie kommt es zu einer deutlichen Zunahme der nekrotischen Anteile des Tumors. Bei den manuell gemessenen Werten ist von der ersten bis zur dritten Hyperthermiesitzung eine Verkleinerung des Tumolvolumens zu sehen, danach steigt das Volumen aber wieder stark an und erreicht am Ende 190,51 % des Ausgangswertes. Betrachtet man den FDG-Uptake kommt es zuerst zu einer PR mit einer Abnahme von 31,12 % (SUVpeak) und 31,45 % (SUVmax), bei der Abschlussuntersuchung steigt der Traceruptake aber wieder in etwa auf Höhe des initialen Wertes an, was einer SD entspricht. Das metabolische Tumolvolumen bleibt bei der zweiten Messung stabil, zum Zeitpunkt der dritten PET/MRT ist jedoch ein Anstieg von 42,00 % (SW 2,00) und 68,97 % (SW 1,50) zu erkennen.

Bei Katze D ist ein deutlicher Unterschied zwischen den manuellen und MRT-gestützten Größenmessungen auffällig. Im MRT nimmt das Tumolvolumen während der Therapie stetig zu und erreicht am Ende der Therapie nahezu das Doppelte des Ausgangsvolumens, während die manuellen Messungen eine stetige Abnahme des Volumens bis zur 5. Hyperthermiesitzung zeigen. Danach kommt es

zu einem geringgradigen Anstieg der Tumorgroße, zum Zeitpunkt der letzten Messung ist eine SD mit einer Abnahme um 29,17 % zu sehen. Die Traceraufnahme sinkt initial um 51,79 % (SUVpeak) und 44,10 % (SUVmax) ab und steigt zum dritten Messzeitpunkt wieder etwas an, erreicht aber nicht die Höhe des Ausgangswerts, was als SD gewertet wird. Auch das metabolische Tumolvolumen sinkt zuerst ab und steigt dann wieder an. Bei einem SW von 2,00 kommt es zuerst zu einem Abfall von 63,52 %, dann zu einem geringen Anstieg, welcher bei Vergleich der Messungen der ersten mit der dritten PET einem Abfall von 48,42 % entspricht. Betrachtet man das metabolische Tumolvolumen bei einem SW von 1,50, ist eine initiale Abnahme des Traceruptakes von 30,69 % zu sehen, woraufhin eine deutliche Uptakezunahme auf nahezu den Ausgangswert folgt.

Katze E entwickelt nach der vierten Therapiesitzung einen intratumoralen Abszess, daraufhin wird die Hyperthermie abgebrochen und die letzte MRT-Untersuchung mit dem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik ohne gleichzeitige PET durchgeführt. Der Tumor nimmt in der MRT kontinuierlich an Volumen zu, vor allem in der y-Richtung kommt es zu einem starken Wachstum. Bei den manuellen Messungen ist bis zur vierten Therapiesitzung eine stetige Tumorverkleinerung zu sehen, bei der Abschlussuntersuchung ist das Volumen jedoch wieder auf das Doppelte des Ausgangswertes angestiegen, was einer PD entspricht. Dem gegenüber steht eine starke Abnahme des FDG-Uptakes von 81,13 (SUVpeak) und 68,76 % (SUVmax) des Initialwertes. Das metabolische Tumolvolumen sinkt um 100 % und 99,66 %, d.h. es kommt zu keiner Anreicherung über einem SW von 2,00 bzw. nur einer minimalen Anreicherung über einem SW von 1,50.

Auch bei Katze F zeigt sich in allen drei Untersuchungsmethoden (manuelle und MRT-gestützte Volumenmessung sowie Quantifizierung des Traceruptakes) ein Therapieansprechen im Sinne einer PR. Das Tumolvolumen sinkt in der MRT von 21,55 cm³ auf 10,08 cm³ ab, zum Zeitpunkt der dritten Messung steigt es aber wieder auf 12,27 cm³ an. Bei der zweiten Messung ist ein Tumorausläufer zu erkennen, der in y-Richtung in die Tiefe zieht. Da dieser Ausläufer über eine schmale Gewebebrücke mit dem Haupttumor in Verbindung steht, wird er in die Messung miteinbezogen. Das manuell gemessene Tumolvolumen sinkt um 95,26

% ab. Der Tumor von Katze F zeigt vor Therapiebeginn den stärksten Traceruptake aller untersuchten Tiere mit einem SUVpeak von 14,22 und einem SUVmax von 16,05. Der Uptake nimmt bei der zweiten Untersuchung stark ab, der SUVpeak sinkt um 88,75 %, der SUVmax fällt um 87,04 %. Bei der dritten Messung ist ein geringer Anstieg zu sehen, der SUVpeak steigt von 1,60 auf 2,07, der SUVmax von 2,08 auf 2,50, was im Vergleich zur ersten Messung weiterhin einer PR entspricht. Das metabolische Tumervolumen verhält sich ähnlich. Auf einen initialen Abfall von 99,51 % (SW 2,00) und 91,31 % (SW 1,50) folgt eine geringe Zunahme des metabolischen Volumens.

Abbildung 4 zeigt die fusionierten PET/MRT-Bilder von Katze F im Verlauf der Therapie.

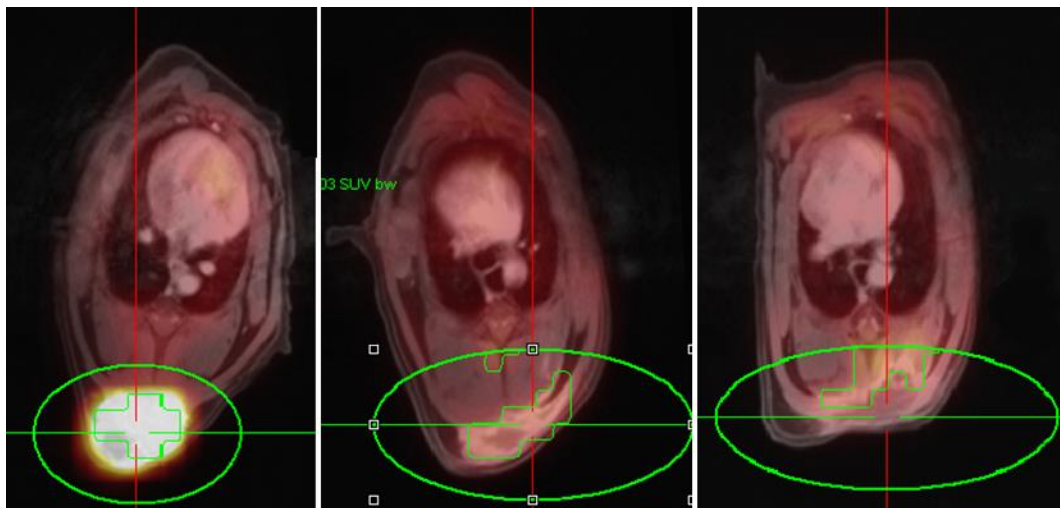


Abbildung 4: PET/MRT-Scans von Katze F im zeitlichen Verlauf.

Die Bilder zeigen von links nach rechts transversale Schnitte des Tumors vor Therapiebeginn, nach der zweiten Therapiesitzung und nach Therapieende. Im linken Bild ist der starke Traceruptake im Fibrosarkom zu erkennen, welcher auf dem mittleren und rechten Bild deutlich abgenommen hat.

Bei Katze G kommt es nach der dritten Hyperthermiebehandlung zur Entwicklung einer Kardiomyopathie, weshalb die Therapie abgebrochen wird. Zum Zeitpunkt der zweiten PET/MRT hat sich das Tumervolumen geringgradig verkleinert, es sinkt um 28,84 % und entspricht somit einer SD. Die manuell gemessenen Werte zeigen eine PR mit einer Volumenabnahme von 46,44 %. Der FDG-Uptake sinkt im Sinne einer PR ebenfalls ab, der SUVpeak und der SUVmax nehmen um 71,26 % bzw. 66,25 % ab. Auch das metabolische Tumervolumen verringert sich stark. Setzt man den SW bei 2,00 beträgt der Abfall 95,51 %, bei einem SW von 1,50

noch 55,72 %.

Bei Katze H kommt es initial zu einer geringen Verkleinerung der Tumormasse um 8,92 % im MRT, bei der dritten Messung erreicht der Tumor jedoch mehr als das Doppelte des Ausgangsvolumens (PD). Vor allem in y-Richtung ist ein deutliches Wachstum sichtbar. Bei den manuellen Messwerten ist eine kontinuierliche Tumorabnahme zu sehen. Der Traceruptake nimmt im Gegensatz zu den MRT-Messungen ebenfalls kontinuierlich ab. Der SUVpeak sinkt bei der zweiten Messung um 29,89 % und fällt weiter auf 47,77 % des Ausgangswertes ab. Der SUVmax bleibt von der ersten auf die zweite Messung relativ stabil (Abfall um 1,91 %) und sinkt dann weiter auf 34,55 % des ursprünglichen Traceruptakes, was einer PR entspricht. Das metabolische Tumolvolumen sinkt zuerst leicht ab (28,70 % bei SW 2,00 und 22,93 % bei SW 1,50), steigt danach aber wieder geringgradig an.

Katze I ist die dritte Katze, die bei allen Untersuchungsverfahren ein Therapieansprechen im Sinne einer PR zeigt. Es nehmen sowohl das Tumolvolumen als auch die FDG-Anreicherung im Laufe der Therapie ab. Von der ersten auf die zweite MRT-Messung kommt es zu einer geringen Abnahme des Tumolvolumens von 8,10 auf 7,41 cm³, nach Beendigung der Therapie ist der Tumor jedoch um 57,90 % geschrumpft. Auch die manuellen Messungen zeigen eine starke Tumorabnahme von 81,85 %. Der SUVpeak und SUVmax sinken zum Zeitpunkt der zweiten Messung um 72,69 % bzw. 66,55 % ab und erreichen schließlich Werte, die einem Abfall von 91,67 % bzw. 91,5 % des Ausgangswertes entsprechen. Das metabolische Tumolvolumen nimmt ebenfalls schon bei der zweiten PET/MRT stark ab (92,68 % bei SW 2,00 und 89,28 % bei SW 1,50), nach Therapieende ist bei einem SW von 2,00 und 1,50 keine Anreicherung mehr sichtbar.

V. DISKUSSION

1. Durchführbarkeit, Vor- und Nachteile

In dieser Studie wurde der Einsatz der kombinierten PET/MRT zur Beurteilung des Therapieeffekts der Hyperthermie mit thermosensiblen, Doxorubicin-beladenen Liposomen beim feline Fibrosarkom evaluiert. Sie zeigt, dass die PET/MRT vielversprechende Ergebnisse zur Bewertung des Therapieansprechens bei der Katze liefert. Dies steht im Einklang mit den Daten von SCHULER et al. (2015), welche in einer Pilotstudie die Durchführbarkeit der kombinierten FDG-PET/MRT zur Beurteilung des Therapieansprechens bei humanen Sarkomen demonstrieren. Auch bei humanen Lymphomen (PLATZEK et al., 2013) und intrakraniellen Keimzelltumoren (TSOUANA et al., 2015) eignet sich die PET/MRT zur Beurteilung des Therapieansprechens. Die hier vorliegende Studie ist die erste, welche den Einsatz der kombinierten PET/MRT bei der Katze beschreibt. Die PET ist in der klinischen Veterinärmedizin bisher nur wenig verbreitet (LAWRENCE et al., 2010; SEILER et al., 2015). Dies liegt unter anderem an der durch hohe Anschaffungs- und Erhaltungskosten eingeschränkten Verfügbarkeit der PET Scanner (LEBLANC & PEREMANS, 2014; SEILER et al., 2015). Während der Einsatz von kombinierten PET/CT-Scannern in der onkologischen Humanmedizin bereits Standard ist, ist die Kombination von PET und MRT in einem Gerät, wie es bei dem in dieser Studie verwendeten Biograph mMR der Fall ist, auch in der Humanmedizin noch eine absolut neue Methode (BUCHBENDER et al., 2012b; SCHULER et al., 2013). Bisher wurde vor allem die kombinierte FDG-PET/CT bei humanen Weichteilsarkomen angewendet (HONG et al., 2014; FENDLER et al., 2015b). Hier liefert die PET/CT vielversprechende Ergebnisse beim initialen Staging (CHAREST et al., 2009; FUGLO et al., 2012), zur Beurteilung des Therapieansprechens (EVILEVITCH et al., 2008; BENZ et al., 2009) und zur Prognose (FENDLER et al., 2015b). Ein Nachteil der PET/CT ist allerdings der schlechtere Weichteilkontrast im Vergleich zur MRT (ANTOCH & BOCKISCH, 2009). Deshalb ist die MRT die Bildgebungsmethode der Wahl bei der Diagnostik und Therapie von humanen Weichteilsarkomen (SINHA & PEACH, 2010; SCHULER et al., 2013). Auch bei der Behandlung von feline Fibrosarkomen wird eine präoperative MRT empfohlen (MORRISON et al., 2001; ROUSSET et al., 2013). Die Kombination

von PET und MRT in einem Gerät verbindet den hervorragenden Weichteilkontrast der MRT mit einer funktionellen Bildgebungsmodalität (DELSO et al., 2011). Ein weiterer Vorteil der PET/MRT ist der gleichzeitige Einsatz von funktionellen MRT-Techniken wie Perfusionsbildgebung, diffusionsgewichteter MRT (DW-MRT) und MRT-Spektroskopie (ANTOCH & BOCKISCH, 2009; BUCHBENDER et al., 2012b). Diese Techniken können wertvolle zusätzliche Informationen über die Gewebszellularität (KOH & PADHANI, 2006), die Tumordurchblutung (LI & PADHANI, 2012) und Metabolitenkonzentrationen (LYNCH & O'BRIEN, 2014) liefern. So erhöht beispielsweise der zusätzliche Einsatz von DW-MRT und dynamic contrast-enhanced MRT bei humanen Weichteilsarkomen die Genauigkeit bei der Erkennung von Rezidiven nach einer Operation (DEL GRANDE et al., 2014). Ein weiterer Vorteil der PET/MRT gegenüber der PET/CT ist die niedrigere Strahlenbelastung, der die Patienten ausgesetzt werden (ANTOCH & BOCKISCH, 2009; HIRSCH et al., 2013). Dies ist vor allem in der pädiatrischen Humanmedizin von großer Bedeutung (HIRSCH et al., 2013). Da es mehrere Jahre dauern kann, bis es zur Entstehung von Strahlenspätchäden, wie z.B. Tumoren, kommt (UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION, 2011) und die durchschnittliche Lebenserwartung der typischen veterinärmedizinischen Patienten deutlich geringer als die eines Menschen ist, spielt dieser Faktor in der Veterinärmedizin jedoch eher eine untergeordnete Rolle. Dazu kommt die Tatsache, dass Tumoren meist bei älteren Tieren auftreten (WITHROW, 2007), auch in dieser Arbeit beträgt das Alter der Patienten im Mittel zehn Jahre. Ein gravierender Nachteil der PET/MRT ist die deutlich längere Bildakquisitionszeit (ANTOCH & BOCKISCH, 2009). Da es in der Veterinärmedizin notwendig ist, die Patienten für den Scan zu narkotisieren, verlängert sich dadurch auch die Narkosedauer. In dieser Studie waren teilweise Narkosen von mehreren Stunden nötig, wodurch sich auch das Risiko potentieller Narkosezwischenfälle erhöhte. Aufgrund der langen Scandauer wurde kein Ganzkörperscan durchgeführt, sondern der zu scannende Bereich auf den Tumor und das angrenzende Gewebe begrenzt. So war es nicht möglich, die PET/MRT als Stagingmethode für Fernmetastasen zu nutzen. SEILER et al. (2015) belegen in einer prospektiven Studie an zehn Hunden den Nutzen des FDG-PET/CT für das Staging maligner Tumoren. Aufgrund der Resultate des PET/CT-Scans wird in 7/10 Patienten das geplante

Therapieprotokoll geändert (SEILER et al., 2015). Vor allem bei Lymphomen, Mammatumoren und einem primären Lungentumor zeigt sich der zusätzliche Nutzen der PET/CT zur Evaluierung von Lymphknoten und Fernmetastasen (SEILER et al., 2015). Auch in dieser Arbeit wäre ein Ganzkörperscan zur Detektion von Nah- und Fernmetastasen wünschenswert gewesen. Feline Fibrosarkome neigen zwar selten zur Metastasierung, doch sind Metastasen in regionären Lymphknoten und Lunge beschrieben (RUDMANN et al., 1996; HERSHEY et al., 2000). In dieser Studie wurde ebenfalls bei einer Katze eine Metastasierung festgestellt. Bei Katze C kam es unter der Therapie zu einer Vergrößerung des rechten Axillarylphknotens, welcher nach Punktion als Sarkometastase diagnostiziert wurde. In der Abschlussuntersuchung konnten mittels Thoraxröntgen keine Lungenmetastasen festgestellt werden. Durch die Röntgenbilder können Lungenmetastasen zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sehr kleine Metastasen können mittels dieser Methode übersehen werden (NEMANIC et al., 2006; ALEXANDER et al., 2012). So können bei Hunden mittels CT bereits Lungenmetastasen von 1 mm Größe diagnostiziert werden, während auf Röntgenbildern erst Massen ab 7-9 mm Größe sichtbar sind (NEMANIC et al., 2006). Möglicherweise hätte ein zusätzlicher CT-Scan der Lunge weitere Informationen über den Ausbreitungsgrad des Tumors geliefert. Die Katze entwickelte im weiteren Verlauf zunehmend Atemprobleme und wurde sieben Wochen nach der dritten PET/MRT euthanasiert.

Bei Katze A wurde beim initialen Scan ein Propofoldauertropf zur Erhaltung der Anästhesie eingesetzt. Dabei kam es zu einer ausgeprägten Verlängerung der Nachschlafzeit, auch die Dauer bis zur vollständigen Erholung nach der Narkose war deutlich verlängert. Dies dürfte durch die lange Scandauer von mehreren Stunden und die für die Katze spezifische Glukuronidierungsschwäche bedingt sein (WATKINS & KLAASSEN, 1986). Auf Grund dieser eingeschränkten Glukuronidierung kann es bei wiederholter Propofolgabe zur Kumulation kommen (PASCOE et al., 2006). In einer Studie von PASCOE et al. (2006) bei sechs gesunden Katzen führt eine 150-minütige Propofolnarkose zu verlängerten Erholungszeiten im Vergleich mit kürzeren Propofolanästhesien. Auf Grund dieses Narkosezwischenfalls wurde bei allen nachfolgenden Scans Isofluran zur Aufrechterhaltung der Narkose eingesetzt. Da kein MRT-tauglicher Verdampfer

zur Verfügung stand, wurde das Narkosegas mittels eines AnaConDa®-Systems, welches die Gabe von volatilen Anästhetika ohne Narkosegerät ermöglicht, verabreicht.

2. Traceruptake

In den Baselinescans ist bei allen Fibrosarkomen eine deutliche Traceranreicherung sichtbar. Bei allen Katzen liegt der SUVmax über dem in der Literatur beschriebenen Schwellenwert von 2,00 zur Unterscheidung maligner von benignen Läsionen (FELDMAN et al., 2003; IOANNIDIS & LAU, 2003). Der ermittelte mittlere SUVmax von 8,94 vor Beginn der Therapie ist vergleichbar mit jenen von humanen Weichteilsarkomen (SCHUETZE et al., 2005; HONG et al., 2014). Dies ist etwas höher als der von HANSEN et al. (2011) und HANSEN et al. (2012a) gemessene, mittlere SUVmax bei kaninen Weichteilsarkomen (6,33 und 6,35). Eine mögliche Erklärung dafür könnte das aggressivere biologische Verhalten von feline Injektionsstellen-assoziierten Fibrosarkomen im Vergleich mit anderen Weichteilsarkomen sein (DODDY et al., 1996). FENDLER et al. (2015a) zeigen, dass es bei humanen Weichteilsarkomen einen signifikanten Unterschied in der Höhe des SUVmax zwischen high grade und low grade Tumoren gibt. Es ist nicht histologisch gesichert, dass es sich bei den Sarkomen, die in dieser Studie untersucht wurden, um Injektions-induzierte Sarkome handelt, aber die Lokalisationen an typischen Injektionsstellen (interskapulär, Bauch- und Brustwand) legen diese Vermutung nahe.

Die Bestimmung des SUVmax ist zur Zeit die am weitesten verbreitete Methode zur Quantifizierung des Traceruptakes (WAHL et al., 2009). WAHL et al. (2009) schlagen auf Grund der schlechteren Reproduzierbarkeit des SUVmax jedoch die Nutzung des SUVpeak als Methode der Wahl vor. In dieser Arbeit liefern beide Methoden vergleichbare Ergebnisse. Es werden bei allen Patienten übereinstimmende Resultate hinsichtlich des Therapieansprechens festgestellt.

Bei Katze F wurden in der initialen PET/MRT die höchsten SUV-Werte (SUVmax 16,05, SUVpeak 14,22) aufgezeichnet. Ein hoher SUVmax kann für das Vorliegen eines aggressiveren Tumors sprechen (FENDLER et al., 2015a). IOANNIDIS und LAU (2003) zeigen in einer Metaanalyse, dass high-grade Weichteilsarkome häufiger höhere SUV-Werte aufweisen als low-grade Tumoren.

Gegen das Vorliegen eines sehr aggressiven Tumors spricht allerdings das gute anatomische und metabolische Therapieansprechen von Katze F, welches als PR gewertet wurde. Der Tumor konnte fünf Tage nach der Abschluss-PET/MRT chirurgisch entfernt werden. Im Anschluss erhielt die Katze eine kurative Strahlentherapie. Sie ist sieben Monate nach Therapieende rezidivfrei. Die Zeitspanne zwischen der FDG-Injektion und dem Start des Scans war mit 2h 10 min relativ lang, was ebenfalls zu einer Erhöhung des SUV-Werts führen kann (LOWE et al., 1995). Allerdings war bei Katze E, welche mit einer Zeit von 2h 27 min die längste Zeitspanne der Baselinescans aufwies, die geringste FDG-Anreicherung im Tumor zu sehen.

3. Tumorumfolumina

Die untersuchten Fibrosarkome zeigten in der MRT ein deutliches invasives Wachstum und nekrotische Tumoranteile. Ähnliche MRT-Charakteristika beschreiben ROUSSET et al. (2013) bei 19 feline Fibrosarkomen. Bei vier Katzen waren neben dem Haupttumor noch Satellitentumoren zu sehen, welche in zwei Fällen im Laufe der Therapie mit dem Haupttumor konfluidierten. Ob es sich bei diesen Satellitentumoren um lokale Metastasen des Primärtumors oder eigenständige Tumoren handelt, kann nicht abschließend geklärt werden. TRAVETTI et al. (2013) vermuten, dass solche Läsionen subkutane Metastasen darstellen. Auch ROUSSET et al. (2013) beschreiben das Vorkommen von multiplen Tumoren, welche nah beieinander liegen und sich erst im Laufe der Zeit entwickelten.

Das Tumorumfolumen wurde anhand einer Formel zur Berechnung des Volumens von Ellipsoiden berechnet (HARRINGTON et al., 2001). Dieselbe Formel nutzen auch ROUSSET et al. (2013) bei der Beschreibung von MRT-Charakteristika des feline Fibrosarkoms. Im Laufe der Therapie veränderte sich das Erscheinungsbild einiger Tumoren, sie entwickelten deutliche Tumorausläufer, wodurch ihr Erscheinungsbild von dem eines Ellipsoids abwich. Diese Ausläufer wurden bei der Messung des längsten Durchmessers mit berücksichtigt, da es sich bei ihnen um aktive Tumoranteile handelt (TRAVETTI et al., 2013). Möglicherweise wäre eine andere Art der Volumenberechnung in diesem Fall vorteilhafter gewesen. Auch ZIMMERMANN (2014) kommt zu dem Ergebnis, dass diese Formel zur Volumenberechnung bei feline Fibrosarkomen eine

potentielle Fehlerquelle darstellen könnte. Eine mögliche Methode der Volumenbestimmung beschreiben BAUR et al. (2003). Sie zeichnen die Tumorgrenzen auf allen axialen Schnittbildern ein und berechnen dann anhand der Schnittdicke das Tumolvolumen. Mit dieser Methode kann das exakte Tumolvolumen ermittelt werden.

4. Therapieansprechen

Beim Vergleich des anatomischen und metabolischen Ansprechens fällt auf, dass die Resultate beider Untersuchungsmethoden nur in 33,3 % der Fälle übereinstimmend sind. Die PET zeigt durchwegs ein besseres Therapieansprechen mit einer PR in 7/9 und einer SD in 2/9 Patienten, während bei den mittels MRT gemessenen Tumervolumina bei 5/9 Katzen eine PD, bei 1/9 eine SD und bei 3/9 eine PR festgestellt wird. Ähnliche Ergebnisse zeigt die Pilotstudie von SCHULER et al. (2015), welche den Einsatz der kombinierten PET/MRT zur Beurteilung des Therapieansprechens bei humanen Weichteilsarkomen evaluiert. Hier zeigt sich eine Übereinstimmung in 66 % der Fälle. Auch bei SCHULER et al. (2015) ist in den nicht übereinstimmenden Fällen, mit Ausnahme eines Patienten, mit der PET ein besseres Therapieansprechen zu sehen. FENDLER et al. (2015b) evaluieren die prognostische Wertigkeit von RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)- und PERCIST (Positron Emission Response Criteria in Solid Tumors)-Kriterien bei 73 humanen Patienten mit Weichteilsarkomen, die eine PET/CT-Untersuchung vor Beginn und nach zwei bis vier Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie in Kombination mit regionaler Hyperthermie erhalten. Auch in dieser Studie zeigt sich in der PET ein deutlich besseres Therapieansprechen als bei Betrachtung des anatomischen Ansprechens (FENDLER et al., 2015b). Diese Differenz zwischen metabolischem und anatomischem Therapieansprechen ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass sich die Evaluierung der Tumorgöße nur begrenzt zur Beurteilung des Therapieeffekts bei Sarkomen eignet (STACCHIOTTI et al., 2009; GRABELLUS et al., 2012; FENDLER et al., 2015b). Nicht nur eine Verminderung der Tumorgöße, sondern auch Veränderungen wie Nekrosen, zystische Veränderungen, intratumorale Blutungen oder Fibrosklerose können mit einer Remission einhergehen (BAUR et al., 2003; GRABELLUS et al., 2012). Diese Veränderungen können durch eine reine Größenmessung nicht erfasst werden.

Intratumorale Blutungen und zystische Veränderungen können positiv mit der Größenzunahme von Sarkomen korrelieren (GRABELLUS et al., 2012; SCHULER et al., 2015). So ist es möglich, dass es bei einem positiven Therapieansprechen trotzdem zu einer Vergrößerung des Tumolvolumens kommen kann (STACCHIOTTI et al., 2009). Auch in dieser Arbeit ist in 8/9 Fällen eine Zunahme der nekrotischen Tumoranteile zu sehen. STACCHIOTTI et al. (2009) schlagen daher vor, bei Weichteilsarkomen zusätzlich zur Tumorgröße die intratumorale Kontrastmittelanreicherung zur Beurteilung des Therapieeffekts miteinzubeziehen, wie es bei Verwendung der modifizierten Choi-Kriterien der Fall ist. FENDLER et al. (2015b) stellen die Behauptung auf, dass Größenveränderungen als Zeichen des Therapieansprechens erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten als metabolische Veränderungen. Dies könnte ebenfalls eine Erklärung für die differierenden Ergebnisse dieser Studie sein.

Die Limitation der Beurteilung des Therapieansprechens mittels Größenmessung wird vor allem bei Katze E deutlich, die unter der Therapie einen Abszess im Tumor entwickelte. Eine eindeutige Differenzierung zwischen Abszess und Tumorgewebe war in der MRT nicht möglich. Durch den entzündlichen Prozess kam es innerhalb von 19 Tagen zu einer starken Größenzunahme des Tumors. Das Tumolvolumen stieg in dieser Zeit von $1,53 \text{ cm}^3$ auf $24,43 \text{ cm}^3$ an. Diese massive Vergrößerung führte dazu, dass das anatomische Therapieansprechen als PD gewertet wurde. Vermutlich ist aber ein Großteil, wenn nicht sogar der Hauptteil dieser Vergrößerung durch den Abszess und nicht durch eine Tumorprogression bedingt gewesen. Leider wurde aus hygienischen Gründen keine PET/MRT Untersuchung des abszedierten Tumors durchgeführt. Möglicherweise wäre so eine Differenzierung zwischen Abszess und Tumor mittels Bildgebung möglich gewesen. Fluordesoxyglukose ist zwar kein tumorspezifischer Tracer, auch entzündliche Läsionen zeigen in vielen Fällen einen Traceruptake (COOK et al., 1996; METSER et al., 2007), trotzdem kann die FDG-PET, vor allem in Kombination mit einer anatomischen Bildgebungsmodalität, Hilfestellung bei der Unterscheidung maligner und benigner Läsionen sein (METSER et al., 2007; AMINI et al., 2014). AMINI et al. (2014) untersuchen in einer retrospektiven Studie die Fähigkeit der FDG-PET/CT zur Differenzierung von Weichteilsarkomen von benignen Flüssigkeitsansammlungen (Seromen, Hämatomen, Abszessen). Die FDG-PET/CT ist mit einer Sensitivität von 93 %

und einer Spezifität von 77 % in der Lage, Sarkome von benignen Läsionen zu unterscheiden (AMINI et al., 2014). Die Neoplasien weisen signifikant höhere SUVmax Werte auf als die gutartigen Läsionen, wobei Abszesse höhere SUVmax Werte besitzen als Hämatome und Serome (AMINI et al., 2014).

Es stellt sich die Frage, welche Methode, die PET oder die MRT, die aussagekräftigeren Resultate liefert. Leider war es im Zuge dieser Studie nicht möglich, alle Tumoren operativ zu entfernen und histologisch auf das histopathologische Therapieansprechen zu untersuchen. EVILEVITCH et al. (2008) führen bei 42 humanen Patienten mit resezierbaren Weichteilsarkomen vor und nach einer neoadjuvanten Chemotherapie - teilweise in Kombination mit einer Strahlentherapie - FDG-PET/CTs durch und vergleichen die Größenveränderungen und den FDG-Uptake mit dem histopathologischen Ansprechen nach Tumorentfernung. Dabei zeigt sich, dass Veränderungen im Traceruptake besser mit dem pathologischen Ansprechen korrelieren als Größenveränderungen (EVILEVITCH et al., 2008). In der retrospektiven Studie von FENDLER et al. (2015b) korrelieren sowohl das durch RECIST als auch das durch PERCIST ermittelte Therapieansprechen positiv mit dem progressionsfreien Überleben, Patienten mit einem metabolischen Therapieansprechen haben allerdings ein geringeres Risiko für Progression oder Tod (3,7-fach geringer) als jene mit einem anatomischen Ansprechen (2,7-fach geringer). Nach Anwendung einer multivariaten Analyse eignet sich nur das durch PERCIST ermittelte Therapieansprechen zur Vorhersage des progressionsfreien Überlebens (FENDLER et al., 2015b). BENZ et al. (2009) untersuchen in einer prospektiven Studie mit 50 Patienten die prognostische Wertigkeit der FDG-PET/CT bei humanen high-grade Weichteilsarkomen. Sie führen vor Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie, nach einem Zyklus und nach Therapieende eine FDG-PET/CT durch und vergleichen die Resultate der Scans mit dem histopathologischen Ansprechen nach Resektion der Tumoren (BENZ et al., 2009). Setzt man einen Cutoff Wert von 35 % für die Reduktion des FDG-Uptakes zum Zeitpunkt der zweiten PET/CT, lässt sich das histopathologische Therapieansprechen mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 67 % vorhersagen (BENZ et al., 2009). Die Messungen der Tumorgöße mittels RECIST eignen sich in dieser Studie nicht zur Vorhersage des histopathologischen Therapieansprechens (BENZ et al., 2009).

Auch beim Vergleich der manuell gemessenen Tumervolumina mit den mittels MRT berechneten, ist wie erwartet ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Methoden feststellbar. Die Ergebnisse des Therapieansprechens differieren in 5/9 Fällen, wobei auch hier die MRT Messungen das schlechtere Therapieansprechen wiedergeben. Dies ist durch den Umstand erklärbar, dass bei manuellen Messungen mittels Messschieber stets nur der oberflächliche Teil des Tumors erfasst werden kann, Tumoranteile, die in die Tiefe wachsen, können mit dieser Methode nicht bestimmt werden. Dieses invasive Wachstum in Muskeln, Faszien und Knochen ist aber ein typisches Merkmal des feline Fibrosarkoms (TRAVETTI et al., 2013). Diese Resultate decken sich mit denen von ZIMMERMANN (2014), wo sich ebenfalls beim Vergleich von manuellem und mittels MRT gemessenem Tumoransprechen ein vorteilhafteres Bild bei den manuellen Messungen zeigt. Auch TRAVETTI et al. (2013) und MCENTEE und SAMII (2000) stellen beim Vergleich von manuell gemessenen und mittels CT ermittelten Größenmessungen starke Unterschiede fest. In 30/35 Katzen wird in der klinischen Untersuchung ein kleineres Tumervolumen als in der CT festgestellt (MCENTEE & SAMII, 2000). Diese Ergebnisse zeigen wie wichtig eine anatomische Bildgebungsmodalität (CT oder MRT) zur Erfassung des gesamten Tumorausmaßes bei feline Fibrosarkomen ist.

Bei allen acht Katzen kommt es bei der zweiten Messung zu einer Abnahme des Traceruptakes. Bei vier von sechs Tieren, bei denen wie geplant drei PET/MRT-Untersuchungen durchgeführt werden, kommt es bei der dritten Messung allerdings wieder zu einem Anstieg des Traceruptakes. Eine mögliche Ursache dafür ist, dass Tumoren, die initial gut auf die Therapie angesprochen haben, im Verlauf der Therapie aber eine Resistenz gegen das liposomale Doxorubicin entwickelt haben, wodurch es wieder zu einem vermehrten Tumorstadium gekommen ist. Die Entwicklung von Resistenzen ist ein häufiges Problem in der Tumorthherapie (GERLINGER & SWANTON, 2010). Zu welchem Zeitpunkt genau diese Resistenzentwicklung auftritt, ist mit den vorliegenden Daten nicht zu klären. Sie muss zwischen der zweiten oder dritten Therapiesitzung und dem Ende der Behandlung auftreten. Möglicherweise wäre es ratsam, weniger Therapiesitzungen durchzuführen und eine frühere operative Entfernung zu erwägen. BENZ et al. (2009) beschreiben ebenfalls einen Patienten, der bei der zweiten PET/CT eine größere Abnahme des Traceruptakes zeigt als beim

Baselinescan. Der SUVpeak Wert dieses Patienten sinkt vom Baselinescan zur zweiten Untersuchung um 76 % ab und steigt bei der dritten Messung wieder an, so dass nur noch eine Reduktion von 60 % im Vergleich zum Baselinescan zu sehen sind (BENZ et al., 2009). BENZ et al. (2009) vermuten, dass dies das Resultat einer entzündlichen Reaktion oder einer Resistenz auf die Therapie ist.

Katze C ist die einzige, bei der der SUVmax am Ende der Therapie den Anfangswert übersteigt. Auch der SUVpeak nähert sich dem Ausgangswert an und das Tumervolumen nimmt stark zu. Dieses verminderte Ansprechen auf die Therapie ist möglicherweise auf das schon anfangs sehr große Tumervolumen von 116,42 cm³ zurückzuführen, welches deutlich größer als das der anderen Katzen ist. Dadurch konnte nicht das gesamte Tumervolumen von dem Oberflächenapplikator erfasst werden. Auch ZIMMERMANN (2014) berichtet von einem schlechteren Therapieansprechen bei großen Tumervolumina.

5. Limitationen der Studie

Eine Limitation dieser Studie ist die relativ kleine Patientenzahl. Durch gesundheitliche Probleme konnten bei drei Katzen nicht alle geplanten PET/MRT-Untersuchungen durchgeführt werden, was die Zahl der Patienten, die das komplette Studienprogramm durchliefen, weiter verkleinerte. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde nur eine deskriptive statistische Auswertung der Resultate durchgeführt. Deshalb wäre es ratsam, die vielversprechenden Ergebnisse dieser Studie mit einer größeren Anzahl an Patienten zu bestätigen.

WAHL et al. (2009) schlagen vor, den Traceruptake der Targetläsion mit dem Leberuptake zu vergleichen. Damit die Targetläsion als messbar eingestuft werden kann, soll ihr SUVpeak dabei um das 1,5-fache höher sein als der SUVmean der Leber. In dieser Studie war ein Vergleich mit dem Leberuptake nicht möglich, da je nach Lokalisation des Tumors nicht bei allen Katzen die Leber mitgescannt wurde. Auf einen zusätzlichen Scan der Leber wurde wegen der damit verbundenen deutlich verlängerten Narkosedauer verzichtet.

BOELLAARD et al. (2010) empfehlen in ihren FDG-PET-Guidelines für die Humanmedizin eine Messung der Blutglukose direkt vor Injektion des FDG und raten zu einer Verschiebung des Untersuchungstermins bei zu hohen Blutzuckerwerten. Auch LEBLANC et al. (2009b) und RANDALL et al. (2013),

die den Einsatz der FDG-PET bei der Katze beschreiben, bestimmen vor der FDG-Injektion die Blutglukose. In der hier vorliegenden Studie wurde von einer Messung direkt vor FDG-Injektion abgesehen, da diese Werte auf Grund der bei Katzen in Stresssituationen häufig auftretenden transienten Hyperglykämie (NELSON, 2002; RAND et al., 2002)- als nicht aussagekräftig angesehen werden und eine Verschiebung der PET/MRT-Untersuchung auf Grund der eingeschränkten Verfügbarkeit des PET/MRT-Scanners nur schwer möglich gewesen wäre. Die akute Stresshyperglykämie tritt bei kranken, gestressten oder verängstigten Katzen auf und kann zu starken Schwankungen der Blutglukose führen (RAND et al., 2002). Eine starke Hyperglykämie kann den FDG-Uptake im Tumorgewebe (LINDHOLM et al., 1993; DIEDERICHS et al., 1998) beeinflussen. Als Ursache dafür wird einerseits eine Übersättigung der Glukosetransporter im Tumor mit Glukose und andererseits die Wirkung von Insulin, welches durch die Hyperglykämie vermehrt ausgeschüttet wird und zu einem vermehrten Glukose- und somit auch FDG-Uptake in der Muskulatur führt, vermutet (LINDHOLM et al., 1993). Dadurch kann es zu einer verminderten FDG-Aufnahme im Tumorgewebe und einer schlechteren Bildqualität kommen (LINDHOLM et al., 1993). Einige humanmedizinische Studien zeigen aber, dass auch bei hohen Glukosespiegeln eine ausreichende Bildqualität erreicht werden kann (MIRPOUR et al., 2012; BUSING et al., 2013; OH DA et al., 2014). Auch in der Studie von RANDALL et al. (2013) sind alle PET-Scans diagnostisch, obwohl aufgrund von Stresshyperglykämie 6/12 Katzen Glukosewerte > 140 mg/dl, zwei Katzen sogar Werte > 160 mg/dl, aufweisen.

Obwohl versucht wurde, die Zeitspanne zwischen der Injektion des Tracers und dem Start des PET-Scans bei jedem Patienten möglichst identisch zu halten (es wurde ein Intervall von 60 Minuten angestrebt), kam es durch Verzögerungen bei davor stattfindenden PET/MRT-Untersuchungen und die Anästhesie der Patienten zu Variationen dieser Zeitspanne. Durch längere Intervalle zwischen FDG-Injektion und Scanstart kommt es zu höheren SUV-Werten (LOWE et al., 1995). Dadurch kann es zu Einschränkungen in der Vergleichbarkeit der Ergebnisse gekommen sein.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die fehlende histopathologische Untersuchung der Tumoren. Mittels FDG-PET ist die sichere Unterscheidung entzündlicher Prozesse vom vitalen Tumor nicht immer möglich (VAN GINKEL et al., 1996; RANDALL et al., 2014). Für eine sichere Differenzierung von

entzündlichem und neoplastischem Gewebe wäre eine histologische Untersuchung des Tumorgewebes notwendig gewesen. Eine operative Entfernung der Tumoren konnte aber nicht in allen Fällen durchgeführt werden.

6. Fazit

In dieser Pilotstudie zeigt sich, dass sich die kombinierte PET/MRT gut zur Beurteilung des Therapieeffekts der Hyperthermie mit thermosensiblen liposomalem Doxorubicin beim feline Fibrosarkom eignet. Zusätzlich zur anatomischen Bildgebung liefert die PET wertvolle Daten über den Tumormetabolismus. Die differierenden Ergebnisse beim Vergleich von PET und MRT sind durch die begrenzte Eignung des Tumorumfanges zur Evaluierung des Therapieansprechens bei Sarkomen zu erklären. Die PET liefert jedoch vielversprechende Resultate zur Evaluierung des Therapieeffekts, wenn auch deren Validität für die Beurteilung des Therapie-Outcomes bislang unklar ist. Deshalb wäre es zu empfehlen, nachfolgende Studien mit einer größeren Patientenzahl und einem Vergleich von metabolischem Ansprechen mit einer histopathologischen Untersuchung des Tumorgewebes und dem Clinical Outcome durchzuführen. So könnte das metabolische Therapieansprechen mit dem pathologischen Therapieansprechen verglichen und statistisch ausgewertet werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die kombinierte PET/MRT ist eine nuklearmedizinische Untersuchungsmethode, welche die Vorteile beider Verfahren in einem System vereint. Dadurch bietet sie eine optimale anatomische Lokalisation der Radiopharmakonverteilung mit einem hervorragenden Weichteilkontrast. Ein potentielles Einsatzgebiet dieser neuen Technik sind Diagnose, Staging und Evaluation des Therapieansprechens von humanen Weichteilsarkomen. Ziel der vorliegenden Studie war es die Eignung der kombinierten FDG-PET/MRT bei der Beurteilung des Therapieeffekts der Hyperthermie mit thermosensiblen, Doxorubicin-beladenen Liposomen beim feline Fibrosarkom zu evaluieren. Es wurden neun an spontanen Fibrosarkomen erkrankte Katzen, welche im Rahmen einer Dosisfindungsstudie eine Hyperthermie mit thermosensiblen, Doxorubicin-beladenen Liposomen erhielten, mittels FDG-PET/MRT untersucht. Es wurden jeweils drei PET/MRTs durchgeführt, welche vor Beginn der Therapie, nach der zweiten oder dritten Hyperthermiesitzung und nach Therapieende erfolgten. Zur semiquantitativen Evaluierung der Traceraufnahme wurden der SUVmax, SUVpeak und der SUVmean und das metabolische Tumervolumen bei zwei verschiedenen Schwellenwerten ermittelt. Die Ermittlung der Tumorgroße erfolgte sowohl in der MRT und manuell mittels einer Schieblehre durch Messung der längsten Durchmesser in der x, y und z-Achse, welche zur Berechnung des Tumervolumens herangezogen wurden. Zur Bewertung des Therapieansprechens wurden die SUV-Werte und das berechnete Tumervolumen des Basis-Scans mit den Werten der Follow-Up Scans verglichen.

Beim Vergleich der Resultate der MRT und der PET zeigt sich nur in 3/9 Fällen ein übereinstimmendes Ergebnis, in 6/9 Fällen differieren die Ergebnisse, wobei die PET durchgehend ein besseres Therapieansprechen zeigt. Eine mögliche Erklärung für diese Differenz ist die Tatsache, dass sich die Evaluierung der Tumorgroße beim Sarkom nur begrenzt zur Evaluierung des Therapieansprechens eignet. Nekrosen, intratumorale Blutungen und zystische Veränderungen, die ebenfalls mit einer Remission einhergehen können, können zur einer Vergrößerung des Tumervolumens und somit einer fälschlicherweise schlechteren Klassifikation des Therapieansprechens führen. Die PET jedoch zeigt Veränderungen im Tumormetabolismus, die mittels MRT nicht detektiert werden

können und liefert so vielversprechende Ergebnisse bei der Beurteilung des Therapieansprechens beim feline Fibrosarkom. Kombiniert mit dem exzellenten Weichteilkontrast der MRT kann die PET/MRT eine optimale Methode zur Evaluierung des Therapieansprechens darstellen. Zur Überprüfung dieser Aussage sollten weiterführende Studien mit einer größeren Patientenzahl und einem Vergleich von metabolischem und histopathologischem Ansprechen sowie dem klinischen Outcome erfolgen.

VII. SUMMARY

Combined positron emission tomography/magnetic resonance imaging (PET/MRI) is a nuclear medicine imaging technique, which combines the advantages of both methods in one device. These advantages are an optimal anatomic localization of tracer distribution and an excellent soft-tissue-contrast. One potential application of this new technique is diagnosis, staging and response evaluation of human soft tissue sarcomas. The objective of this study was to evaluate the feasibility of combined fluorodeoxyglucose (FDG)-PET/MRI for assessing therapy response in feline fibrosarcomas treated with hyperthermia using thermosensitive doxorubicin-loaded liposomes. Nine cats with spontaneous fibrosarcomas, treated with hyperthermia using thermosensitive doxorubicin-loaded liposomes in the framework of a dose escalation study, were examined with FDG-PET/MRI. Three FDG-PET/MRIs were performed: before therapy start, after the second or third therapy session and after the end of therapy. Standardized uptake value (SUV)_{max}, SUV_{peak}, SUV_{mean} and metabolic tumor volume at two different thresholds were measured to semiquantitatively evaluate the tracer uptake. Evaluation of tumor size was done with MRI and manually with a caliper measuring the longest diameter in x, y and z-axis. These diameters were used to calculate the tumor volume. To evaluate tumor response initial SUV values and calculated tumor volumes were compared to the values of the follow-up scans.

Combined FDG-PET/MRI is an appropriate technique to evaluate tumor response. All of the nine fibrosarcomas showed clear FDG uptake in the baseline scans. Based on MRI therapy response was classified as partial remission (PR) in 3/9 patients, as stable disease (SD) in 1/9 and as progressive disease (PD) in 5/9 patients. Based on manual measurements therapy response was classified as PR in 6/9 cats, as SD in 1/9 and as PD in 2/9 cats. Tracer uptake shows 7/9 patients in a PR and 2/9 with SD.

MRI and PET had identical results in 3/9 cases and differed in 6/9 cases, with PET always showing a better therapy response. One possible explanation for this difference is that evaluating the tumor size is of limited value for sarcoma response assessment. Necrosis, intratumoral bleeding and cystic changes, which can be part of tumor remission, can cause an increase in tumor volume and lead to

a worse response classification. Positron emission tomography shows changes in tumor metabolism, which can't be detected by MRI, so it delivers promising results in therapy response evaluation in feline fibrosarcomas. Combined with the excellent soft tissue contrast of MRI, FDG-PET/MRI could be the optimal imaging technique for response evaluation. To verify this conclusion further studies including a greater number of study patients and a comparison of metabolic and histopathologic responses as well as clinical outcome need to be performed.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Alexander K, Joly H, Blond L, D'Anjou MA, Nadeau ME, Olive J, Beauchamp G. A comparison of computed tomography, computed radiography, and film-screen radiography for the detection of canine pulmonary nodules. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 53: 258-65.

Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH, Ratib O, Phelps ME, Czernin J. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2004; 6: 411-6.

Amini B, Madewell JE, Chuang HH, Haygood TM, Hobbs BP, Fox PS, Bassett RL, Costelloe CM. Differentiation of Benign Fluid Collections from Soft-Tissue Sarcomas on FDG-PET/CT. *J Cancer* 2014; 5: 328-35.

Andrade WP, Lima EN, Osorio CA, do Socorro Maciel M, Baiocchi G, Bitencourt AG, Fanelli MF, Damascena AS, Soares FA. Can FDG-PET/CT predict early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 1358-63.

Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4357-68.

Antoch G, Bockisch A. Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36 Suppl 1: S113-20.

Bachelard HS. Specificity and kinetic properties of monosaccharide uptake into guinea pig cerebral cortex in vitro. *J Neurochem* 1971; 18: 213-22.

Ballegeer EA, Forrest LJ, Jeraj R, Mackie TR, Nickles RJ. PET/CT following intensity-modulated radiation therapy for primary lung tumor in a dog. *Vet Radiol Ultrasound* 2006; 47: 228-33.

Ballegeer EA, Hollinger C, Kunst CM. Imaging diagnosis-multicentric lymphoma of granular lymphocytes imaged with FDG PET/CT in a dog. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 54: 75-80.

Ballegeer EA, Madrill NJ, Berger KL, Agnew DW, McNiel EA. Evaluation of hypoxia in a feline model of head and neck cancer using Cu-64-ATSM positron emission tomography/computed tomography. *BMC Cancer* 2013; 13

Barber LG, Sorenmo KU, Cronin KL, Shofer FS. Combined doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for nonresectable feline fibrosarcoma. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000; 36: 416-21.

Bassett CL, Daniel GB, Legendre AM, Bochsler PN, Smith GT. Characterization of uptake of 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose by fungal-associated inflammation: the standardized uptake value is greater for lesions of blastomycosis than for lymphoma in dogs with naturally occurring disease. *Mol Imaging Biol* 2002; 4: 201-7.

Baur A, Stabler A, Wendtner CM, Arbogast S, Rahman SA, Santl M, Issels R, Reiser M. MR-imaging changes of musculoskeletal soft-tissue sarcomas associated with neoadjuvant chemotherapy and hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2003; 19: 391-401.

Beaulieu S, Kinahan P, Tseng J, Dunnwald LK, Schubert EK, Pham P, Lewellen B, Mankoff DA. SUV varies with time after injection in (18)F-FDG PET of breast cancer: characterization and method to adjust for time differences. *J Nucl Med* 2003; 44: 1044-50.

Been LB, Suurmeijer AJ, Cobben DC, Jager PL, Hoekstra HJ, Elsinga PH. [18F]FLT-PET in oncology: current status and opportunities. *Eur J Nucl Med Mol*

Imaging 2004; 31: 1659-72.

Bengel FM, Schwaiger M. PET in Clinical Cardiology. In: Positron Emission Tomography Clinical Practice. Valk PE, Delbeke D, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, eds. London: Springer-Verlag 2006: 413-32.

Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D, Chow K, Evilevitch V, Eckardt JJ, Phelps ME, Weber WA, Eilber FC. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. Clin Cancer Res 2009; 15: 2856-63.

Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJ, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, Marsden PK, Tatsch K, Hoekstra CJ, Visser EP, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra JM, Comans EF, Lammertsma AA, Paans AM, Willemsen AT, Beyer T, Bockisch A, Schaefer-Prokop C, Delbeke D, Baum RP, Chiti A, Krause BJ. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37: 181-200.

Boss A, Bisdas S, Kolb A, Hofmann M, Ernemann U, Claussen CD, Pfannenberger C, Pichler BJ, Reimold M, Stegger L. Hybrid PET/MRI of intracranial masses: initial experiences and comparison to PET/CT. J Nucl Med 2010; 51: 1198-205.

Boss A, Stegger L, Bisdas S, Kolb A, Schwenzer N, Pfister M, Claussen CD, Pichler BJ, Pfannenberger C. Feasibility of simultaneous PET/MR imaging in the head and upper neck area. Eur Radiol 2011; 21: 1439-46.

Bradshaw TJ, Bowen SR, Jallow N, Forrest LJ, Jeraj R. Heterogeneity in intratumor correlations of 18F-FDG, 18F-FLT, and 61Cu-ATSM PET in canine sinonasal tumors. J Nucl Med 2013; 54: 1931-7.

Braun J, Hahn GM. Enhanced cell killing by bleomycin and 43 degrees hyperthermia and the inhibition of recovery from potentially lethal damage.

Cancer Res 1975; 35: 2921-7.

Bregazzi VS, LaRue SM, McNiel E, Macy DW, Dernell WS, Powers BE, Withrow SJ. Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995-2000). J Am Vet Med Assoc 2001; 218: 547-50.

Briscoe CM, Lipscomb TP, McKinney L. Pulmonary metastasis of a feline vaccination-site fibrosarcoma. J Vet Diagn Invest 1998; 10: 79-82.

Brown NO, Patnaik AK, Mooney S, Hayes A, Harvey HJ, MacEwen EG. Soft tissue sarcomas in the cat. J Am Vet Med Assoc 1978; 173: 744-9.

Buchbender C, Heusner TA, Lauenstein TC, Bockisch A, Antoch G. Oncologic PET/MRI, part 2: bone tumors, soft-tissue tumors, melanoma, and lymphoma. J Nucl Med 2012a; 53: 1244-52.

Buchbender C, Heusner TA, Lauenstein TC, Bockisch A, Antoch G. Oncologic PET/MRI, part 1: tumors of the brain, head and neck, chest, abdomen, and pelvis. J Nucl Med 2012b; 53: 928-38.

Buck AK, Halter G, Schirrmeister H, Kotzerke J, Wurziger I, Glatting G, Mattfeldt T, Neumaier B, Reske SN, Hetzel M. Imaging proliferation in lung tumors with PET: 18F-FLT versus 18F-FDG. J Nucl Med 2003; 44: 1426-31.

Buck AK, Bommer M, Stilgenbauer S, Juweid M, Glatting G, Schirrmeister H, Mattfeldt T, Tepsic D, Bunjes D, Mottaghy FM, Krause BJ, Neumaier B, Dohner H, Moller P, Reske SN. Molecular imaging of proliferation in malignant lymphoma. Cancer Res 2006; 66: 11055-61.

Buck AK, Herrmann K, Buschenfelde CM, Juweid ME, Bischoff M, Glatting G, Weirich G, Moller P, Wester HJ, Scheidhauer K, Dechow T, Peschel C, Schwaiger M, Reske SN. Imaging bone and soft tissue tumors with the

proliferation marker [18F]fluorodeoxythymidine. Clin Cancer Res 2008; 14: 2970-7.

Bull JM. An update on the anticancer effects of a combination of chemotherapy and hyperthermia. Cancer Res 1984; 44: 4853s-6s.

Buracco P, Martano M, Morello E, Ratto A. Vaccine-associated-like fibrosarcoma at the site of a deep nonabsorbable suture in a cat. Vet J 2002; 163: 105-7.

Busing KA, Schonberg SO, Brade J, Wasser K. Impact of blood glucose, diabetes, insulin, and obesity on standardized uptake values in tumors and healthy organs on 18F-FDG PET/CT. Nucl Med Biol 2013; 40: 206-13.

Carminato A, Vascellari M, Marchioro W, Melchiotti E, Mutinelli F. Microchip-associated fibrosarcoma in a cat. Vet Dermatol 2011; 22: 565-9.

Charest M, Hickeson M, Lisbona R, Novales-Diaz JA, Derbekyan V, Turcotte RE. FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36: 1944-51.

Choi SJ, Kim JS, Kim JH, Oh SJ, Lee JG, Kim CJ, Ra YS, Yeo JS, Ryu JS, Moon DH. [18F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine PET for the diagnosis and grading of brain tumors. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32: 653-9.

Cleaver JE. Thymidine metabolism: pathways of incorporation and degradation. In: Thymidine metabolism and cell kinetics. Tatum EL, Neuberger A, eds. Amsterdam: North-Holland Publishing Company 1967: 43-63.

Cobben DC, Elsinga PH, Suurmeijer AJ, Vaalburg W, Maas B, Jager PL, Hoekstra HJ. Detection and grading of soft tissue sarcomas of the extremities with (18)F-3'-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine. Clin Cancer Res 2004; 10: 1685-90.

Cohen M, Wright JC, Brawner WR, Smith AN, Henderson R, Behrend EN. Use of surgery and electron beam irradiation, with or without chemotherapy, for treatment of vaccine-associated sarcomas in cats: 78 cases (1996-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 1582-9.

Cook GJ, Fogelman I, Maisey MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med* 1996; 26: 308-14.

Cook GJ. Pitfalls in PET/CT interpretation. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 51: 235-43.

Couto SS, Griffey SM, Duarte PC, Madewell BR. Feline vaccine-associated fibrosarcoma: morphologic distinctions. *Vet Pathol* 2002; 39: 33-41.

Coyne MJ, Reeves NC, Rosen DK. Estimated prevalence of injection-site sarcomas in cats during 1992. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 249-51.

Cronin K, Page RL, Spodnick G, Dodge R, Hardie EN, Price GS, Ruslander D, Thrall DE. Radiation therapy and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 1998; 39: 51-6.

Daly MK, Saba CF, Crochik SS, Howerth EW, Kosarek CE, Cornell KK, Roberts RE, Northrup NC. Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. *J Feline Med Surg* 2008; 10: 202-5.

Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S. Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *Int J Hyperthermia* 1990; 6: 479-86.

Davidson EB, Gregory CR, Kass PH. Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. *Vet Surg* 1997; 26: 265-9.

Dean RS, Pfeiffer DU, Adams VJ. The incidence of feline injection site sarcomas

in the United Kingdom. *BMC Vet Res* 2013; 9: 17.

Dehdashti F, Mintun MA, Lewis JS, Bradley J, Govindan R, Laforest R, Welch MJ, Siegel BA. In vivo assessment of tumor hypoxia in lung cancer with ^{60}Cu -ATSM. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 844-50.

Del Grande F, Subhawong T, Weber K, Aro M, Mugera C, Fayad LM. Detection of soft-tissue sarcoma recurrence: added value of functional MR imaging techniques at 3.0 T. *Radiology* 2014; 271: 499-511.

Delso G, Furst S, Jakoby B, Ladebeck R, Ganter C, Nekolla SG, Schwaiger M, Ziegler SI. Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/MR scanner. *J Nucl Med* 2011; 52: 1914-22.

Diederichs CG, Staib L, Glatting G, Beger HG, Reske SN. FDG PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. *J Nucl Med* 1998; 39: 1030-3.

Dietz DW, Dehdashti F, Grigsby PW, Malyapa RS, Myerson RJ, Picus J, Ritter J, Lewis JS, Welch MJ, Siegel BA. Tumor hypoxia detected by positron emission tomography with ^{60}Cu -ATSM as a predictor of response and survival in patients undergoing Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal carcinoma: a pilot study. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1641-8.

Dirisamer A, Halpern BS, Flory D, Wolf F, Beheshti M, Mayerhoefer ME, Langsteger W. Performance of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in the staging and restaging of colorectal cancer: comparison with PET and enhanced CT. *Eur J Radiol* 2010a; 73: 324-8.

Dirisamer A, Halpern BS, Flory D, Wolf F, Beheshti M, Mayerhoefer ME, Langsteger W. Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer. *Eur J Radiol* 2010b; 73: 294-9.

Doddy FD, Glickman LT, Glickman NW, Janovitz EB. Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. *J Comp Pathol* 1996; 114: 165-74.

Dooms C, Verbeken E, Stroobants S, Nackaerts K, De Leyn P, Vansteenkiste J. Prognostic stratification of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy: a model based on the combination of morphometric-pathologic response in mediastinal nodes and primary tumor response on serial 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1128-34.

Drzezga A, Souvatzoglou M, Eiber M, Beer AJ, Furst S, Martinez-Moller A, Nekolla SG, Ziegler S, Ganter C, Rummeny EJ, Schwaiger M. First clinical experience with integrated whole-body PET/MR: comparison to PET/CT in patients with oncologic diagnoses. *J Nucl Med* 2012; 53: 845-55.

Dubielzig RR. Ocular sarcoma following trauma in three cats. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 578-81.

Dubielzig RR, Everitt J, Shadduck JA, Albert DM. Clinical and morphologic features of post-traumatic ocular sarcomas in cats. *Vet Pathol* 1990; 27: 62-5.

Eary JF, Link JM, Muzi M, Conrad EU, Mankoff DA, White JK, Krohn KA. Multiagent PET for risk characterization in sarcoma. *J Nucl Med* 2011; 52: 541-6.

Eckstein C, Guscetti F, Roos M, Martin de las Mulas J, Kaser-Hotz B, Rohrer Bley C. A retrospective analysis of radiation therapy for the treatment of feline vaccine-associated sarcoma. *Vet Comp Oncol* 2009; 7: 54-68.

Eiber M, Martinez-Moller A, Souvatzoglou M, Holzapfel K, Pickhard A, Loffelbein D, Santi I, Rummeny EJ, Ziegler S, Schwaiger M, Nekolla SG, Beer AJ. Value of a Dixon-based MR/PET attenuation correction sequence for the localization and evaluation of PET-positive lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1691-701.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47.

Ellims PH, Van der Weyden MB, Medley G. Thymidine kinase isoenzymes in human malignant lymphoma. *Cancer Res* 1981; 41: 691-5.

Evilevitch V, Weber WA, Tap WD, Allen-Auerbach M, Chow K, Nelson SD, Eilber FR, Eckardt JJ, Elashoff RM, Phelps ME, Czernin J, Eilber FC. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 715-20.

Feldman F, van Heertum R, Manos C. 18FDG PET scanning of benign and malignant musculoskeletal lesions. *Skeletal Radiol* 2003; 32: 201-8.

Fendler WP, Chalkidis RP, Ilhan H, Knosel T, Herrmann K, Issels RD, Bartenstein P, Cyran CC, Lindner LH, Hacker M. Evaluation of several FDG PET parameters for prediction of soft tissue tumour grade at primary diagnosis and recurrence. *Eur Radiol* 2015a; 25: 2214-21.

Fendler WP, Lehmann M, Todica A, Herrmann K, Knosel T, Angele MK, Durr HR, Rauch J, Bartenstein P, Cyran CC, Hacker M, Lindner LH. PET response criteria in solid tumors predicts progression-free survival and time to local or distant progression after chemotherapy with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med* 2015b; 56: 530-7.

Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science* 1987; 235: 1492-5.

Fuglo HM, Jorgensen SM, Loft A, Hovgaard D, Petersen MM. The diagnostic and prognostic value of (1)(8)F-FDG PET/CT in the initial assessment of high-grade

bone and soft tissue sarcoma. A retrospective study of 89 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 1416-24.

Gagel B, Reinartz P, Demirel C, Kaiser HJ, Zimny M, Piroth M, Pinkawa M, Stanzel S, Asadpour B, Hamacher K, Coenen HH, Buell U, Eble MJ. [18F] fluoromisonidazole and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response evaluation after chemo-/radiotherapy of non-small-cell lung cancer: a feasibility study. *BMC Cancer* 2006; 6: 51.

Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of oradiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 1978; 19: 1154-61.

Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. *Cancers (Basel)* 2014; 6: 1821-89.

Gardner MB, Rongey RW, Arnstein P, Estes JD, Sarma P, Huebner RJ, Rickard CG. Experimental transmission of feline fibrosarcoma to cats and dogs. *Nature* 1970; 226: 807-9.

Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 891-9.

Gerlinger M, Swanton C. How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *Br J Cancer* 2010; 103: 1139-43.

Giudice C, Stefanello D, Sala M, Cantatore M, Russo F, Romussi S, Travetti O, Di Giancamillo M, Grieco V. Feline injection-site sarcoma: recurrence, tumour grading and surgical margin status evaluated using the three-dimensional histological technique. *Vet J* 2010; 186: 84-8.

Gobar GM, Kass PH. World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine site-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 1477-82.

Grabellus F, Stylianou E, Umutlu L, Sheu SY, Lehmann N, Taeger G, Lauenstein TC. Size-based clinical response evaluation is insufficient to assess clinical response of sarcomas treated with isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3375-85.

Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OC. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol* 1953; 26: 638-48.

Grazioso R, Zhang N, Corbeil J, Schmand M, Ladebeck R, Vester M, Schnur G, Renz W, Fischer H. APD-based PET detector for simultaneous PET/MR imaging. *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section a-Accelerators Spectrometers Detectors and Associated Equipment* 2006; 569: 301-5.

Grigsby PW, Malyapa RS, Higashikubo R, Schwarz JK, Welch MJ, Huettner PC, Dehdashti F. Comparison of molecular markers of hypoxia and imaging with (60)Cu-ATSM in cancer of the uterine cervix. *Mol Imaging Biol* 2007; 9: 278-83.

Groheux D, Giacchetti S, Delord M, Hindie E, Vercellino L, Cuvier C, Toubert ME, Merlet P, Hennequin C, Espie M. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison to conventional staging. *J Nucl Med* 2013; 54: 5-11.

Hämisch Y, Egger M. Positronenemissionstomographie (PET) kombiniert mit Computertomographie (PET-CT) – Hybridbildgebung zur funktionalen Diagnostik und Therapiemanagement. Ein technologischer Überblick. In: *Medizintechnik*. Kramme R, ed. Heidelberg: 2011: 285-310.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.

Hansen AE, McEvoy F, Engelholm SA, Law I, Kristensen AT. FDG PET/CT imaging in canine cancer patients. *Vet Radiol Ultrasound* 2011; 52: 201-6.

Hansen AE, Kristensen AT, Law I, McEvoy FJ, Kjaer A, Engelholm SA. Multimodality functional imaging of spontaneous canine tumors using ⁶⁴Cu-ATSM and ¹⁸FDG PET/CT and dynamic contrast enhanced perfusion CT. *Radiother Oncol* 2012a; 102: 424-8.

Hansen AE, Kristensen AT, Jorgensen JT, McEvoy FJ, Busk M, van der Kogel AJ, Bussink J, Engelholm SA, Kjaer A. (⁶⁴)Cu-ATSM and (¹⁸)FDG PET uptake and (⁶⁴)Cu-ATSM autoradiography in spontaneous canine tumors: comparison with pimonidazole hypoxia immunohistochemistry. *Radiat Oncol* 2012b; 7: 89.

Harasen GL. Multicentric fibrosarcoma in a cat and a review of the literature. *Can Vet J* 1984; 25: 207-10.

Harrington KJ, Mohammadtaghi S, Uster PS, Glass D, Peters AM, Vile RG, Stewart JS. Effective targeting of solid tumors in patients with locally advanced cancers by radiolabeled pegylated liposomes. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 243-54.

Hawkins RA, Phelps ME. PET in clinical oncology. *Cancer Metastasis Rev* 1988; 7: 119-42.

Hendrick MJ, Goldschmidt MH, Shofer FS, Wang YY, Somlyo AP. Postvaccinal sarcomas in the cat: epidemiology and electron probe microanalytical identification of aluminum. *Cancer Res* 1992; 52: 5391-4.

Hendrick MJ. Feline vaccine-associated sarcomas: current studies on pathogenesis. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1425-6.

Herrmann K, Buck AK, Schuster T, Junger A, Wieder HA, Graf N, Ringshausen I, Rudelius M, Wester HJ, Schwaiger M, Keller U, Dechow T. Predictive value of initial ¹⁸F-FLT uptake in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma

receiving R-CHOP treatment. *J Nucl Med* 2011; 52: 690-6.

Hershey AE, Sorenmo KU, Hendrick MJ, Shofer FS, Vail DM. Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 58-61.

Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, Felix R, Riess H. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 43: 33-56.

Hirata K, Terasaka S, Shiga T, Hattori N, Magota K, Kobayashi H, Yamaguchi S, Houkin K, Tanaka S, Kuge Y, Tamaki N. (1)(8)F-Fluoromisonidazole positron emission tomography may differentiate glioblastoma multiforme from less malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 760-70.

Hirsch FW, Sattler B, Sorge I, Kurch L, Viehweger A, Ritter L, Werner P, Jochimsen T, Barthel H, Bierbach U, Till H, Sabri O, Kluge R. PET/MR in children. Initial clinical experience in paediatric oncology using an integrated PET/MR scanner. *Pediatr Radiol* 2013; 43: 860-75.

Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoekstra OS, Smit EF, Postmus PE, Teule GJ, Lammertsma AA. Monitoring response to therapy in cancer using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *European Journal of Nuclear Medicine* 2000; 27: 731-43.

Holland JP, Lewis JS, Dehdashti F. Assessing tumor hypoxia by positron emission tomography with Cu-ATSM. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 193-200.

Hong SP, Lee SE, Choi YL, Seo SW, Sung KS, Koo HH, Choi JY. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with soft tissue sarcoma: comparisons between metabolic parameters. *Skeletal Radiol* 2014; 43: 641-8.

Huang K, Dahele M, Senan S, Guckenberger M, Rodrigues GB, Ward A, Boldt RG, Palma DA. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR)--can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2012; 102: 335-42.

Hübner KF, Buonocore E, Gould HR, Thie J, Smith GT, Stephens S, Dickey J. Differentiating benign from malignant lung lesions using "quantitative" parameters of FDG PET images. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 941-9.

Ido T, Wan CN, Fowler JS, Wolf AP. Fluorination with F₂. A Convenient Synthesis of

2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose. *The Journal of Organic Chemistry* 1977; 42: 2341-2.

Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Hoyerle S, Boos S, Einert A, Sontheimer J, Farthmann EH. Evaluation of positron emission tomography with 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 194-9.

Ioannidis JP, Lau J. ¹⁸F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2003; 44: 717-24.

Ishikita T, Oriuchi N, Higuchi T, Miyashita G, Arisaka Y, Paudyal B, Paudyal P, Hanaoka H, Miyakubo M, Nakasone Y, Negishi A, Yokoo S, Endo K. Additional value of integrated PET/CT over PET alone in the initial staging and follow up of head and neck malignancy. *Ann Nucl Med* 2010; 24: 77-82.

Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2546-54.

Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, Abdel-Rahman S, Daugaard S, Salat C, Wendtner CM, Vujaskovic Z, Wessalowski R, Jauch KW, Durr HR, Ploner F, Baur-Melnyk A, Mansmann U, Hiddemann W, Blay JY, Hohenberger P, European Organisation for R, Treatment of Cancer Soft

T, Bone Sarcoma G, European Society for Hyperthermic O. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 561-70.

Jelinek F. Postinflammatory sarcoma in cats. *Exp Toxicol Pathol* 2003; 55: 167-72.

Kang BT, Park C, Yoo JH, Gu SH, Jang DP, Kim YB, Woo EJ, Kim DY, Cho ZH, Park HM. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging findings of primary intracranial histiocytic sarcoma in a dog. *J Vet Med Sci* 2009; 71: 1397-401.

Kang BT, Kang MH, Lim CY, Kim DY, Park HM. (1)(8)F-FDG and (1)(1)C-MET positron emission tomography findings of cutaneous mast cell tumor in a dog. *J Vet Med Sci* 2011; 73: 355-9.

Kasamon YL, Wahl RL. FDG PET and risk-adapted therapy in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 206-19.

Kasper B, Dimitrakopoulou-Strauss A, Pilz LR, Strauss LG, Sachpekidis C, Hohenberger P. Positron emission tomography as a surrogate marker for evaluation of treatment response in patients with desmoid tumors under therapy with imatinib. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 389672.

Kass PH, Barnes WG, Jr., Spangler WL, Chomel BB, Culbertson MR. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 396-405.

Kass PH, Spangler WL, Hendrick MJ, McGill LD, Esplin DG, Lester S, Slater M, Meyer EK, Boucher F, Peters EM, Gobar GG, Htoo T, Decile K. Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223: 1283-92.

Keyes JW, Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? J Nucl Med 1995; 36: 1836-9.

Kim J, Kwon SY, Cena R, Park S, Oh J, Oui H, Cho KO, Min JJ, Choi J. CT and PET-CT of a Dog with Multiple Pulmonary Adenocarcinoma. J Vet Med Sci 2013;

Koh DM, Padhani AR. Diffusion-weighted MRI: a new functional clinical technique for tumour imaging. Br J Radiol 2006; 79: 633-5.

Kumar A, Kumar R, Seenu V, Gupta SD, Chawla M, Malhotra A, Mehta SN. The role of 18F-FDG PET/CT in evaluation of early response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. Eur Radiol 2009; 19: 1347-57.

Ladlow J. Injection site-associated sarcoma in the cat: treatment recommendations and results to date. J Feline Med Surg 2013; 15: 409-18.

Langen KJ, Braun U, Rota Kops E, Herzog H, Kuwert T, Nebeling B, Feinendegen LE. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. J Nucl Med 1993; 34: 355-9.

Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK, Steinert HC. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. N Engl J Med 2003; 348: 2500-7.

Larson SM, Weiden PL, Grunbaum Z, Rasey JS, Kaplan HG, Graham MM, Harp GD, Sale GE, Williams DL. Positron imaging feasibility studies. I: Characteristics of [3H]thymidine uptake in rodent and canine neoplasms: concise communication. J Nucl Med 1981; 22: 869-74.

Lawrence J, Vanderhoek M, Barbee D, Jeraj R, Tumas DB, Vail DM. Use of 3'-

deoxy-3'-[18F]fluorothymidine PET/CT for evaluating response to cytotoxic chemotherapy in dogs with non-Hodgkin's lymphoma. *Vet Radiol Ultrasound* 2009; 50: 660-8.

Lawrence J, Rohren E, Provenzale J. PET/CT today and tomorrow in veterinary cancer diagnosis and monitoring: fundamentals, early results and future perspectives. *Vet Comp Oncol* 2010; 8: 163-87.

LeBlanc AK, Daniel GB. Advanced imaging for veterinary cancer patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 1059-77; v-i.

LeBlanc AK, Jakoby B, Townsend DW, Daniel GB. Thoracic and abdominal organ uptake of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose ((18)FDG) with positron emission tomography in the normal dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2008; 49: 182-8.

LeBlanc AK, Jakoby BW, Townsend DW, Daniel GB. 18FDG-PET imaging in canine lymphoma and cutaneous mast cell tumor. *Vet Radiol Ultrasound* 2009a; 50: 215-23.

LeBlanc AK, Wall JS, Morandi F, Kennel SJ, Stuckey A, Jakoby B, Townsend DW, Daniel GB. Normal thoracic and abdominal distribution of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (18FDG) in adult cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2009b; 50: 436-41.

LeBlanc AK, Peremans K. PET and SPECT imaging in veterinary medicine. *Semin Nucl Med* 2014; 44: 47-56.

Lee AR, Lee MS, Jung IS, Kim DY, Nham SS, Chung HW, Eom K. Imaging diagnosis--FDG-PET/CT of a canine splenic plasma cell tumor. *Vet Radiol Ultrasound* 2010; 51: 145-7.

Lee ST, Scott AM. Hypoxia positron emission tomography imaging with 18f-

fluoromisonidazole. *Semin Nucl Med* 2007; 37: 451-61.

Lewis JS, McCarthy DW, McCarthy TJ, Fujibayashi Y, Welch MJ. Evaluation of ^{64}Cu -ATSM in vitro and in vivo in a hypoxic tumor model. *J Nucl Med* 1999; 40: 177-83.

Lewis JS, Sharp TL, Laforest R, Fujibayashi Y, Welch MJ. Tumor uptake of copper-diacetyl-bis(N(4)-methylthiosemicarbazone): effect of changes in tissue oxygenation. *J Nucl Med* 2001; 42: 655-61.

Li GC, Mivechi NF, Weitzel G. Heat shock proteins, thermotolerance, and their relevance to clinical hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1995; 11: 459-88.

Li SP, Padhani AR. Tumor response assessments with diffusion and perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35: 745-63.

Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer--a PET study. *J Nucl Med* 1993; 34: 1-6.

Loft A, Jensen KE, Lofgren J, Daugaard S, Petersen MM. PET/MRI for Preoperative Planning in Patients with Soft Tissue Sarcoma: A Technical Report of Two Patients. *Case Rep Med* 2013; 2013: 791078.

Lohith TG, Kudo T, Demura Y, Umeda Y, Kiyono Y, Fujibayashi Y, Okazawa H. Pathophysiologic correlation between ^{62}Cu -ATSM and ^{18}F -FDG in lung cancer. *J Nucl Med* 2009; 50: 1948-53.

Lowe VJ, DeLong DM, Hoffman JM, Coleman RE. Optimum scanning protocol for FDG-PET evaluation of pulmonary malignancy. *J Nucl Med* 1995; 36: 883-7.

Lynch K, O'Brien R. ^1H magnetic resonance spectroscopy: a review of the current literature and its potential utility in veterinary oncology. *Vet J* 2014; 200:

240-7.

Mankoff DA, Eary JF, Link JM, Muzi M, Rajendran JG, Spence AM, Krohn KA. Tumor-specific positron emission tomography imaging in patients: [18F] fluorodeoxyglucose and beyond. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3460-9.

Martano M, Morello E, Ughetto M, Iussich S, Petterino C, Cascio P, Buracco P. Surgery alone versus surgery and doxorubicin for the treatment of feline injection-site sarcomas: a report on 69 cases. *Vet J* 2005; 170: 84-90.

Martano M, Morello E, Iussich S, Buracco P. A case of feline injection-site sarcoma at the site of cisplatin injections. *J Feline Med Surg* 2012; 14: 751-4.

Martinez MJ, Ziegler SI, Beyer T. PET and PET/CT: Basic Principles and Instrumentation. In: *PET in Oncology*. Dresel S, ed. Berlin: 2008: 1-24.

Mattonen SA, Huang K, Ward AD, Senan S, Palma DA. New techniques for assessing response after hypofractionated radiotherapy for lung cancer. *J Thorac Dis* 2014; 6: 375-86.

Mayer MN, Treuil PL, LaRue SM. Radiotherapy and surgery for feline soft tissue sarcoma. *Vet Radiol Ultrasound* 2009; 50: 669-72.

McEntee MC, Samii VF. The utility of contrast enhanced computed tomography in feline vaccine associated sarcomas. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 2000; 41: 575.

McEntee MC, Page RL. Feline vaccine-associated sarcomas. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 176-82.

McLeland SM, Imhoff DJ, Thomas M, Powers BE, Quimby JM. Subcutaneous fluid port-associated soft tissue sarcoma in a cat. *J Feline Med Surg* 2013; 15: 917-20.

Metser U, Miller E, Lerman H, Even-Sapir E. Benign nonphysiologic lesions with increased 18F-FDG uptake on PET/CT: characterization and incidence. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 1203-10.

Michael R. Radiopharmacy. In: PET in Oncology. Dresel S, ed. Berlin: Springer-Verlag 2008:

Mills JK, Needham D. Temperature-Triggered Nanotechnology for Chemotherapy: Rapid Release From Lysolipid Temperature-Sensitive Liposomes *NSTI-Nanotechnology* 2006: 5-8.

Mirpour S, Meteesatien P, Khandani AH. Does hyperglycemia affect the diagnostic value of 18F-FDG PET/CT? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012; 31: 71-7.

Morrison WB, Starr RM, Vaccine-Associated Feline Sarcoma Task F. Vaccine-associated feline sarcomas. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 697-702.

Munday JS, Banyay K, Aberdein D, French AF. Development of an injection site sarcoma shortly after meloxicam injection in an unvaccinated cat. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 988-91.

Nakajima N, Sugawara Y, Kataoka M, Hamamoto Y, Ochi T, Sakai S, Takahashi T, Kajihara M, Teramoto N, Yamashita M, Mochizuki T. Differentiation of tumor recurrence from radiation-induced pulmonary fibrosis after stereotactic ablative radiotherapy for lung cancer: characterization of 18F-FDG PET/CT findings. *Ann Nucl Med* 2013; 27: 261-70.

Nakamoto Y, Tamai K, Saga T, Higashi T, Hara T, Suga T, Koyama T, Togashi K. Clinical value of image fusion from MR and PET in patients with head and neck cancer. *Mol Imaging Biol* 2009; 11: 46-53.

Nelson R. Stress hyperglycemia and diabetes mellitus in cats. *J Vet Intern Med*

2002; 16: 121-2.

Nemanic S, London CA, Wisner ER. Comparison of thoracic radiographs and single breath-hold helical CT for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 508-15.

O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, Catane R, Kieback DG, Tomczak P, Ackland SP, Orlandi F, Mellars L, Alland L, Tendler C, Group CBCS. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 440-9.

Oh da Y, Kim JW, Koh S-J, Kim M, Park JH, Cho SY, Kim BG, Lee KL, Im JP. Does Diabetes Mellitus Influence Standardized Uptake

Values of Fluorodeoxyglucose Positron Emission

Tomography in Colorectal Cancer? *Intestinal Research* 2014; 12: 146-52.

Okamoto S, Shiga T, Yasuda K, Ito YM, Magota K, Kasai K, Kuge Y, Shirato H, Tamaki N. High reproducibility of tumor hypoxia evaluated by 18F-fluoromisonidazole PET for head and neck cancer. *J Nucl Med* 2013; 54: 201-7.

Overgaard J, Gonzalez Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, Bentzen SM. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *European Society for Hyperthermic Oncology. Lancet* 1995; 345: 540-3.

Ozcan Kara P, Kara T, Kara Gedik G, Kara F, Sahin O, Ceylan Gunay E, Sari O. The role of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiating between benign and malignant adrenal lesions. *Nucl Med Commun* 2011; 32: 106-12.

Pace L, Nicolai E, Luongo A, Aiello M, Catalano OA, Soricelli A, Salvatore M.

Comparison of whole-body PET/CT and PET/MRI in breast cancer patients: lesion detection and quantitation of ¹⁸F-deoxyglucose uptake in lesions and in normal organ tissues. *Eur J Radiol* 2014; 83: 289-96.

Padhani AR, Krohn KA, Lewis JS, Alber M. Imaging oxygenation of human tumours. *Eur Radiol* 2007; 17: 861-72.

Page RL, Garg PK, Garg S, Archer GE, Bruland OS, Zalutsky MR. PET imaging of osteosarcoma in dogs using a fluorine-18-labeled monoclonal antibody Fab fragment. *J Nucl Med* 1994; 35: 1506-13.

Partovi S, Kohan AA, Zipp L, Faulhaber P, Kosmas C, Ros PR, Robbin MR. Hybrid PET/MR imaging in two sarcoma patients - clinical benefits and implications for future trials. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 640-8.

Pascoe PJ, Ilkiw JE, Frischmeyer KJ. The effect of the duration of propofol administration on recovery from anesthesia in cats. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33: 2-7.

Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3: 1-7.

Phelps HA, Kuntz CA, Milner RJ, Powers BE, Bacon NJ. Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2011; 239: 97-106.

Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 9226-33.

Pichler BJ, Judenhofer MS, Wehrl HF. PET/MRI hybrid imaging: devices and initial results. *Eur Radiol* 2008; 18: 1077-86.

Piperkova E, Mikhaeil M, Mousavi A, Libes R, Viejo-Rullan F, Lin H, Rosen G, Abdel-Dayem H. Impact of PET and CT in PET/CT studies for staging and evaluating treatment response in bone and soft tissue sarcomas. *Clin Nucl Med* 2009; 34: 146-50.

Platzek I, Beuthien-Baumann B, Langner J, Popp M, Schramm G, Ordemann R, Laniado M, Kotzerke J, van den Hoff J. PET/MR for therapy response evaluation in malignant lymphoma: initial experience. *MAGMA* 2013; 26: 49-55.

Poirier VJ, Thamm DH, Kurzman ID, Jeglum KA, Chun R, Obradovich JE, O'Brien M, Fred RM, 3rd, Phillips BS, Vail DM. Liposome-encapsulated doxorubicin (Doxil) and doxorubicin in the treatment of vaccine-associated sarcoma in cats. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 726-31.

Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J, Peterson LM, Ng P, Scharnhorst J, Grierson JR, Krohn KA. Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5435-41.

Ramos CD, Erdi YE, Gonen M, Riedel E, Yeung HWD, Macapinlac HA, Chisin R, Larson SM. FDG-PET standardized uptake values in normal anatomical structures using iterative reconstruction segmented attenuation correction and filtered back-projection. *European Journal of Nuclear Medicine* 2001; 28: 155-64.

Rand JS, Kinnaird E, Baglioni A, Blackshaw J, Priest J. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 123-32.

Randall E, Loeber S, Kraft S. Physiologic variants, benign processes, and artifacts from 106 canine and feline fdg-pet/computed tomography scans. *Vet Radiol Ultrasound* 2014; 55: 213-26.

Randall EK, Kraft SL, Yoshikawa H, Larue SM. Evaluation of 18F-FDG PET/CT as a diagnostic imaging and staging tool for feline oral squamous cell carcinoma.

Vet Comp Oncol 2013;

Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, Casella V, Fowler J, Hoffman E, Alavi A, Som P, Sokoloff L. The [^{18}F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* 1979; 44: 127-37.

Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, Gallamini A, Pregno P, Alvarez I, Salvi F, Sancetta R, Castagnoli A, Versari A, Biggi A, Gregianin M, Pelosi E, Chisesi T, Bosi A, Levis A, Intergruppo Italiano L. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol* 2007; 86: 897-903.

Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 2004; 231: 305-32.

Romanelli G, Marconato L, Olivero D, Massari F, Zini E. Analysis of prognostic factors associated with injection-site sarcomas in cats: 57 cases (2001-2007). *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 1193-9.

Rousset N, Holmes MA, Caine A, Dobson J, Herrtage ME. Clinical and low-field MRI characteristics of injection site sarcoma in 19 cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2013; 54: 623-9.

Rowe JA, Morandi F, Wall JS, Akula M, Kennel SJ, Osborne D, Martin EB, Galyon GD, Long MJ, Stuckey AC, LeBlanc AK. Whole-body biodistribution of 3'-deoxy-3'-[(^{18}F)]fluorothymidine ((^{18}F) FLT) in healthy adult cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2013; 54: 299-306.

Rudmann DG, Van Alstine WG, Doddy F, Sandusky GE, Barkdull T, Janovitz EB. Pulmonary and mediastinal metastases of a vaccination-site sarcoma in a cat. *Vet Pathol* 1996; 33: 466-9.

Sakamoto S, Sagara T, Iwama T, Kawasaki T, Okamoto R. Increased activities of thymidine kinase isozymes in human colon polyp and carcinoma. *Carcinogenesis* 1985; 6: 917-9.

Salamon J, Veldhoen S, Apostolova I, Bannas P, Yamamura J, Herrmann J, Friedrich RE, Adam G, Mautner VF, Derlin T. (18)F-FDG PET/CT for detection of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1: tumour-to-liver ratio is superior to an SUVmax cut-off. *Eur Radiol* 2014; 24: 405-12.

Sapareto SA, Hopwood LE, Dewey WC, Raju MR, Gray JW. Effects of hyperthermia on survival and progression of Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res* 1978; 38: 393-400.

Schäfer JF, Gatidis S, Schmidt H, Guckel B, Bezrukov I, Pfannenberger CA, Reimold M, Ebinger M, Fuchs J, Claussen CD, Schwenzer NF. Simultaneous Whole-Body PET/MR Imaging in Comparison to PET/CT in Pediatric Oncology: Initial Results. *Radiology* 2014: 131732.

Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, Hawkins DS, Bruckner JD, Conrad EU, 3rd, Eary JF. Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005; 103: 339-48.

Schuler MK, Richter S, Beuthien-Baumann B, Platzek I, Kotzerke J, van den Hoff J, Ehninger G, Reichardt P. PET/MRI Imaging in High-Risk Sarcoma: First Findings and Solving Clinical Problems. *Case Rep Oncol Med* 2013; 2013: 793927.

Schuler MK, Platzek I, Beuthien-Baumann B, Fenchel M, Ehninger G, van den Hoff J. F-FDG PET/MRI for therapy response assessment in sarcoma: comparison of PET and MR imaging results. *Clin Imaging* 2015;

Seiler SM, Baumgartner C, Hirschberger J, Beer AJ, Bruhschwein A, Kreutzmann N, Laberke S, Wergin MC, Meyer-Lindenberg A, Brandl J, von Thaden AK,

Farrell E, Schwaiger M. Comparative Oncology: Evaluation of 2-Deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (FDG) Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) for the Staging of Dogs with Malignant Tumors. *PLoS One* 2015; 10: e0127800.

Seitz U, Wagner M, Neumaier B, Wawra E, Glatting G, Leder G, Schmid RM, Reske SN. Evaluation of pyrimidine metabolising enzymes and in vitro uptake of 3'-[(¹⁸F)]fluoro-3'-deoxythymidine ([(¹⁸F)]FLT) in pancreatic cancer cell lines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1174-81.

Sinha S, Peach AH. Diagnosis and management of soft tissue sarcoma. *BMJ* 2010; 341: c7170.

Snyder SP, Theilen GH. Transmissible feline fibrosarcoma. *Nature* 1969; 221: 1074-5.

Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Sakurada O, Shinohara M. The [¹⁴C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28: 897-916.

Sols A, Crane RK. Substrate specificity of brain hexokinase. *J Biol Chem* 1954; 210: 581-95.

Song CW, Shakil A, Osborn JL, Iwata K. Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures. *Int J Hyperthermia* 1996; 12: 367-73.

Song CW, Park H, Griffin RJ. Improvement of tumor oxygenation by mild hyperthermia. *Radiat Res* 2001; 155: 515-28.

Spence AM, Muzi M, Swanson KR, O'Sullivan F, Rockhill JK, Rajendran JG, Adamsen TC, Link JM, Swanson PE, Yagle KJ, Rostomily RC, Silbergeld DL, Krohn KA. Regional hypoxia in glioblastoma multiforme quantified with

[18F]fluoromisonidazole positron emission tomography before radiotherapy: correlation with time to progression and survival. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2623-30.

Srivastav A, Kass PH, McGill LD, Farver TB, Kent MS. Comparative vaccine-specific and other injectable-specific risks of injection-site sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2012; 241: 595-602.

Stacchiotti S, Collini P, Messina A, Morosi C, Barisella M, Bertulli R, Piovesan C, Dileo P, Torri V, Gronchi A, Casali PG. High-grade soft-tissue sarcomas: tumor response assessment--pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria. *Radiology* 2009; 251: 447-56.

Steinert HC. Lung Cancer. In: *PET in Oncology*. Dresel S, ed. Berlin: Springer 2008: 81-92.

Tai YF, Piccini P. PET in Neurology. In: *Positron Emission Tomography Clinical Practice*. Valk PE, Delbeke D, Bailey DL, Townsend DW, Maisey MN, eds. London: Springer-Verlag 2006: 453-61.

Teicher BA, Holden SA, al-Achi A, Herman TS. Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations in vivo in the FSaIIc murine fibrosarcoma. *Cancer Res* 1990; 50: 3339-44.

Tower DB. The effects of 2-deoxy-D-glucose on metabolism of slices of cerebral cortex incubated in vitro. *J Neurochem* 1958; 3: 185-205.

Townsend DW. Positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med* 2008; 38: 152-66.

Toyohara J, Waki A, Takamatsu S, Yonekura Y, Magata Y, Fujibayashi Y. Basis

of FLT as a cell proliferation marker: comparative uptake studies with [3H]thymidine and [3H]arabinothymidine, and cell-analysis in 22 asynchronously growing tumor cell lines. Nucl Med Biol 2002; 29: 281-7.

Travetti O, di Giancamillo M, Stefanello D, Ferrari R, Giudice C, Grieco V, Saunders JH. Computed tomography characteristics of fibrosarcoma -- a histological subtype of feline injection-site sarcoma. J Feline Med Surg 2013; 15: 488-93.

Troedson EKE. Dosisfindungsstudie zur Therapie des feline Fibrosarkoms mit Doxorubicin-beladenen thermosensitiven Phosphatidylglycerin-Liposomen mit simultaner regionaler Hyperthermie - Toxizität und Effektivität. Diss.med.vet. München 2015.

Tsouana E, Stoneham S, Fersht N, Kitchen N, Gaze M, Bomanji J, Fraioli F, Hargrave D, Shankar A. Evaluation of treatment response using integrated 18F-labeled choline positron emission tomography/magnetic resonance imaging in adolescents with intracranial non-germinomatous germ cell tumours. Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 1661-3.

Usmanij EA, de Geus-Oei LF, Troost EG, Peters-Bax L, van der Heijden EH, Kaanders JH, Oyen WJ, Schuurbiens OC, Bussink J. 18F-FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. J Nucl Med 2013; 54: 1528-34.

Vail DM, Withrow SJ. Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. In: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. Withrow SJ, Vail DM, eds. St. Louis: Saunders Elsevier 2007: 375-401.

van Elk M, Deckers R, Oerlemans C, Shi Y, Storm G, Vermonden T, Hennink WE. Triggered release of doxorubicin from temperature-sensitive poly(N-(2-hydroxypropyl)-methacrylamide mono/dilactate) grafted liposomes. Biomacromolecules 2014; 15: 1002-9.

van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Pruim J, Nieweg OE, Molenaar WM, Paans AM, Willemsen AT, Vaalburg W, Koops HS. FDG-PET to evaluate response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 984-90.

Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2101-11.

Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009; 50 Suppl 1: 122S-50S.

Watkins JB, 3rd, Klaassen CD. Xenobiotic biotransformation in livestock: comparison to other species commonly used in toxicity testing. *J Anim Sci* 1986; 63: 933-42.

Weber WA, Figlin R. Monitoring cancer treatment with PET/CT: does it make a difference? *J Nucl Med* 2007; 48 Suppl 1: 36S-44S.

Weber WA. Assessing tumor response to therapy. *J Nucl Med* 2009; 50 Suppl 1: 1S-10S.

Wells AD, Malkovsky M. Heat shock proteins, tumor immunogenicity and antigen presentation: an integrated view. *Immunol Today* 2000; 21: 129-32.

Weng E, Tran L, Rege S, Safa A, Sadeghi A, Juillard G, Mark R, Santiago S, Brown C, Mandelkern M. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 47-52.

Withrow SJ. Why Worry About Cancer in Pets? In: Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. Withrow SJ, Vail DM, eds. St. Louis: Saunders

Elsevier 2007: xv-xvii.

Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, Felix R, Schlag PM. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 487-97.

Wust P, Hegewisch-Becker S, Issels R. Hyperthermie - aktueller Stand und therapeutische Ergebnisse. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2003; 128: 2023-9.

Yamamoto Y, Ono Y, Aga F, Kawai N, Kudomi N, Nishiyama Y. Correlation of 18F-FLT uptake with tumor grade and Ki-67 immunohistochemistry in patients with newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med* 2012; 53: 1911-5.

Yang W, Zhang Y, Fu Z, Yu J, Sun X, Mu D, Han A. Imaging of proliferation with 18F-FLT PET/CT versus 18F-FDG PET/CT in non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1291-9.

Yang Y, Yang Y, Xie X, Cai X, Zhang H, Gong W, Wang Z, Mei X. PEGylated liposomes with NGR ligand and heat-activable cell-penetrating peptide-doxorubicin conjugate for tumor-specific therapy. *Biomaterials* 2014; 35: 4368-81.

Yoshikawa H, Randall EK, Kraft SL, LaRue SM. Comparison between 2-F-18-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography and Contrast-Enhanced Computed Tomography for Measuring Gross Tumor Volume in Cats with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 2013; 54: 307-13.

Zaidi H, Ojha N, Morich M, Griesmer J, Hu Z, Maniawski P, Ratib O, Izquierdo-Garcia D, Fayad ZA, Shao L. Design and performance evaluation of a whole-body Ingenuity TF PET-MRI system. *Physics in Medicine and Biology* 2011; 56: 3091-106.

Zimmermann K. Doxorubicin-beladene thermosensitive Phosphatidylglycerin-Liposomen mit simultaner regionaler Hyperthermie als Therapieoption des inoperablen feline Fibrosarkoms. Diss.med.vet. München 2014.

IX. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Verlauf der mittels MRT gemessenen Tumervolumina unter Therapie.....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 2: Verlauf des SUVmax unter Therapie</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 3: Verlauf des SUVpeak unter Therapie</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 4: PET/MRT-Scans von Katze F im zeitlichen Verlauf.....</i>	<i>49</i>

X. TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Technische Details der MRT-Sequenzen</i>	34
<i>Tabelle 2: Kriterien des anatomischen Therapieansprechens</i>	36
<i>Tabelle 3: Kriterien des metabolischen Therapieansprechens</i>	37
<i>Tabelle 4: Eigenschaften der Studienpatienten</i>	38
<i>Tabelle 5: SUVmax, SUVpeak und SUVmean bei unterschiedlichen Schwellenwerten</i>	40
<i>Tabelle 6: Metabolische Tumervolumina bei unterschiedlichen Schwellenwerten</i>	41
<i>Tabelle 7: Mittels MRT ermittelte Tumorabmessungen und Volumina</i>	42
<i>Tabelle 8: Manuell gemessene Tumervolumina</i>	43
<i>Tabelle 9: Therapieansprechen</i>	46

XI. DANKSAGUNG

Ganz besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Prof. Dr. Johannes Hirschberger, der mir die Verfassung dieser Dissertation ermöglicht hat und mich vom Anfang bis zum Ende hervorragend betreut und unterstützt hat.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. Schwaiger für die gute Kooperation und v.a. die Bereitstellung des PET/MRT-Scanners bedanken.

Ganz herzlich möchte ich auch Dr. Christine Baumgartner, Dr. Johanna Brandl und Dr. Anne-Kathrin von Thaden, sowie dem gesamten Team des Zentrums für präklinische Forschung für die Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung der PET/MRTs danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Andreas Brüschwein, Dr. Thomas Pyka und Dr. Michael Peller für die Unterstützung bei der Auswertung der PET/MRT-Scans. Dr. Thomas Pyka und Dr. Ambros Beer danke ich außerdem für ihre konstruktive Hilfe und dafür, dass sie stets ein offenes Ohr für Fragen hatten.

Ein großer Dank gebührt auch Dr. Karin Troedson für die Durchführung der Hyperthermie und die exzellente Versorgung der Studienpatienten.